



Méthodologie et évaluation clinique de l'imagerie de l'oxygénation cérébrale par IRM

Julien Bouvier

► To cite this version:

Julien Bouvier. Méthodologie et évaluation clinique de l'imagerie de l'oxygénation cérébrale par IRM. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2013. Français. NNT : 2013GRENS036 . tel-01062606

HAL Id: tel-01062606

<https://theses.hal.science/tel-01062606>

Submitted on 10 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Biotechnologie, Instrumentation, Signal et imagerie
pour la médecine, la biologie et l'environnement**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Julien BOUVIER

Thèse dirigée par **Alexandre Krainik**
et codirigée par **Emmanuel Barbier**

préparée au sein de l'**Institut des Neurosciences de Grenoble**
dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la santé, la cognition et
l'environnement**

Méthodologie et évaluation clinique de l'imagerie de l'oxygénation cérébrale par IRM

Thèse soutenue publiquement le 16 Décembre 2013,
devant le jury composé de :

Mme. Marlène Wiart

Chargée de recherche Université de Lyon Rapporteur

M. Stéphane Kremer

MCU-PH CHU de Strasbourg Rapporteur

M. David Chechin

Docteur Philips Examineur

Mme. Catherine Oppenheim

Professeur CH Sainte Anne Examinatrice

M. Emmanuel Barbier

Directeur de recherche INSERM Co-Directeur de thèse

M. Alexandre Krainik

Professeur CHU de Grenoble Directeur de thèse



Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'équipe de NeuroImagerie et de Perfusion Cérébrale à l'Institut des Neurosciences de Grenoble (GIN) avec le soutien financier d'un contrat CIFRE en partenariat avec la société Philips Healthcare® France.

Mes remerciements vont à Marlène Wiart et Stéphane Kremer pour avoir accepté de rapporter ce manuscrit et Catherine Oppenheim pour avoir accepté d'être présidente du jury. Vos commentaires ont été très enrichissants. Je tiens à remercier David Chechin pour sa disponibilité et son aide notamment dans l'intégration du logiciel sur les consoles de post-traitement.

Je remercie chaleureusement mes directeurs de thèse, Alexandre Krainik et Emmanuel Barbier. Un grand merci pour votre aide tout au long de ces années de thèse.

Merci à Jean-François LeBas de m'avoir permis de réaliser ce travail. Merci à Irène Troprès, Laurent Lamalle, Emilie Cousin, Chantal Rémy, Jan Warnking pour votre aide et vos conseils.

Je remercie également toute l'équipe 5 du GIN, les membres de la plateforme Irmage, et l'ensemble du personnel du service de neuroradiologie et d'IRM.

Merci à tous les thésards & postdoc: les anciens ; Margot, Alexia, Sandrine, Cécile, Nico, Nico Coq, Benj, Affif, Fabrizio, Franck, Mohamed, Seb et les nouveaux ; Mélina, Lydianne, Clément, Mathieu. Merci aux stagiaires : Thomas, Seb, Dominique. Merci pour tous ces bons moments.

Enfin, je remercie ma famille qui a su m'accompagner et me soutenir pendant toutes ces années. Pour terminer, j'ai une pensée pour ma femme et mon fils que j'aime profondément. Merci à vous Emeline et Eloïck.

Tables des matières

INTRODUCTION.....	13
PREMIERE PARTIE ÉLÉMENTS DE BASE ET CONTEXTE DE L'ETUDE	15
CHAPITRE 1 OXYGENE ET MICROVASCULARISATION	17
1.1 <i>La circulation sanguine</i>	17
1.1.1 Le sang.....	17
1.1.2 La respiration cellulaire	18
1.2 <i>Transport de l'oxygène</i>	19
1.2.1 Cascade de l'oxygène.....	20
1.2.2 Paramètres de l'oxygénation.....	21
1.2.3 Courbe de dissociation de l'hémoglobine.....	22
1.3 <i>La vascularisation cérébrale</i>	24
1.3.1 La macrovascularisation cérébrale	24
1.3.2 Microvascularisation cérébrale et barrière hémato-encéphalique	25
1.4 <i>Les paramètres de la perfusion cérébrale</i>	27
1.4.1 Le volume sanguin cérébral.....	27
1.4.2 Le débit sanguin cérébral.....	28
1.4.3 La densité et le rayon des vaisseaux.....	28
1.5 <i>Les modifications fonctionnelles de la perfusion cérébrale</i>	29
1.5.1 L'unité neurovasculaire	29
1.5.2 L'autorégulation	31
1.5.3 La vasoréactivité cérébrale.....	34
CHAPITRE 2 L'IMAGERIE DE L'OXYGENATION	37
2.1 <i>Mesure de la SO_2</i>	37
2.1.1 Tomographie photoacoustique	37
2.1.2 Spectroscopie proche infra-rouge	38
2.1.3 Imagerie par résonance magnétique.....	39
2.2 <i>Mesure de la $CMRO_2$</i>	44
2.2.1 TEP ^{15}O	44
2.2.2 IRMf quantitative.....	45
2.2.3 IRM	46
CHAPITRE 3 ALTERATION DE L'OXYGENATION EN CONDITION PATHOLOGIQUE	49
3.1 <i>Pathologies vasculaires</i>	49
3.2 <i>Pathologies tumorales</i>	50
3.3 <i>Pathologies neurodégénératives</i>	51
3.3.1 Parkinson	51
3.3.2 Alzheimer.....	53
3.4 <i>Conséquences de l'hypoxie</i>	54
3.4.1 Définition	54
3.4.2 Hypoxie et tumeurs	54
3.4.3 Facteurs inductibles par l'hypoxie	56
CHAPITRE 4 PROBLEMATIQUE ET OBJECTIF DE L'ETUDE	57
DEUXIEME PARTIE PRESENTATION D'UNE NOUVELLE APPROCHE MULTIPARAMETRIQUE	61
CHAPITRE 5 L'APPROCHE MULTIPARAMETRIQUE QBOLD	63
5.1 <i>Quantification de l'effet BOLD</i>	63
5.2 <i>Le modèle multiparamétrique qBOLD (mqBOLD)</i>	65
5.3 <i>Présentation du protocole utilisé dans cette thèse</i>	68
5.4 <i>Post traitement logiciel</i>	69
CHAPITRE 6 SUSCEPTIBILITE MAGNETIQUE ET OXYGENATION CEREbraLE	73
6.1 <i>Contexte de l'étude</i>	73
6.2 <i>Matériels et méthodes</i>	77
6.3 <i>Résultats</i>	82
6.4 <i>Discussion</i>	85

TROISIEME PARTIE L'OXYGENATION CEREbraLE DANS UN CONTEXTE PRECLINIQUE	88
CHAPITRE 7 EVALUATION DE L'OXYGENATION CHEZ DES PRIMATES NON HUMAIN	90
7.1 Contexte de l'étude	90
7.2 Protocole.....	91
7.3 Publication en cours de soumission	91
7.4 Discussion complémentaire et conclusion	126
QUATRIEME PARTIE L'OXYGENATION CEREbraLE DANS UN CONTEXTE CLINIQUE	128
CHAPITRE 8 ACCIDENT VASCULAIRE CEREbral AIGU ET OXYGENATION	130
8.1 Contexte de l'étude	130
8.2 Protocole.....	131
8.3 Publication en cours de soumission	132
8.4 Discussion complémentaire et conclusion	167
CHAPITRE 9 VASOREACTIVITE CEREbraLE ET OXYGENATION DANS LES STENOSES SUPRA-AORTIQUES : L'ETUDE VASOXY.....	170
9.1 Contexte de l'étude	170
9.2 Protocole.....	171
9.3 Publication en cours de soumission	172
9.4 Discussion complémentaire et conclusion	198
CHAPITRE 10 L'OXYGENATION DANS LES TUMEURS CEREbraLES.....	200
10.1 Contexte de l'étude.....	200
10.2 Protocole.....	201
10.3 Résultats	202
10.4 Conclusion.....	213
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	216
CONCLUSION GENERALE.....	218
PERSPECTIVES.....	221
LISTE DES FIGURES	222
LISTE DES TABLEAUX	226
ANNEXES.....	227
ANNEXE 1 EVALUATION OF DUAL-SOURCE PARALLEL RF EXCITATION TECHNOLOGY IN MRI OF THORACO-LUMBAR SPINE AT 3.0T.	229
ANNEXE 2 PARAMETRES DES SEQUENCES UTILISEES	231
ANNEXE 3 CV	239
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	245

Liste des abréviations

AC : Agent de contraste

Ach : Acétylcholine

ACM : Artère cérébrale moyenne

ADC : Coefficient de diffusion apparent

ADP : Adénosine diphosphate

ATP : Adénosine triphosphate

AIF : Arterial Input Function

AIT : Accident ischémique transitoire

ASL : Arterial Spin Labelling

AVC : Accident vasculaire cérébral

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BIC : Bayesian information criteria

BOLD : Blood Oxygen Level Dependant

CA-CP : Commissure Antérieure - Commissure Postérieure

CBF : Cerebral Blood Flow, débit sanguin cérébral

CBF₀ : CBF à l'état basal

CBV : Cerebral Blood Volume, volume sanguin cérébral

CDO : courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

CMRO₂ : Cerebral Metabolic Rate of Oxygen

CMRO_{2;0} : CMRO₂ à l'état basal

CMRGlu : Cerebral Metabolic Rate for Glucose

CO₂ : dioxyde de carbone

CVR / VRC : Cerebro-Vascular Reactivity, vasoréactivité cérébrale

DSCa : Dynamic Susceptibility Contrast approach

dHb : Désoxyhémoglobine

EEG : Electro-EncéphaloGraphie

EPI : Echo planar imaging

FiO₂ : Fraction d'oxygène dans les gaz inspirés

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

FOV : Field of view

fVM : Fraction volumique en myéline

Gd : Gadolinium

GE : Gradient-echo

HbO₂ : Oxyhémoglobine

HCT : Taux d'hématocrite

HIF : Hypoxia inductible factor

HTA : Hypertension Artérielle

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IRMf : IRM fonctionnelle

IV : Intraveineuse

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MTT : Mean Transit Time, temps de transit moyen

MSME : Multi Slice Multi Echo

mqBOLD : Multiparametric qBOLD

NIRS : Near-InfraRed Spectroscopy, spectroscopie proche infrarouge

NO : Monoxyde d'azote

NPY : Neuropeptide Y

OEF : Oxygen Extraction Fraction

O₂ : dioxygène

PaCO₂ : Pression artérielle en CO₂

PAM : Pression artérielle moyenne

PIC : Pression tissulaire intracrânienne

PNH : Primate non-humain

PO₂ : Pression partielle en oxygène

PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive

PPC : Pression de Perfusion Cérébrale

ROI : Region of interest

RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire

RSB : Rapport signal sur bruit

RVC : Résistances Vasculaires Cérébrales

SAIS : Sténose artérielle intracrânienne sévère

SO₂ : Saturation en oxygène de l'hémoglobine

SaO₂ : Saturation artérielle en oxygène de l'hémoglobine

SB, SG : Substance blanche et grise

SjO₂ : Jugular vein blood fractional oxygen saturation, saturation veineuse jugulaire en oxygène

StO₂ : Saturation tissulaire en oxygène

SvO₂ : Saturation veineuse en oxygène de l'hémoglobine

SOM : Somatostatine

SPM : Statistical Parametric Mapping

TAP : Tomographie photoacoustique

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

Tmax : Time-to-maximum, temps du maximum du pic

TRUST : T₂ Relaxation Under Spin Tagging

USPIO : Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VSI : Vessel Size Index, index de taille des vaisseaux

VSSL : Velocity-selective spin labelling

VRC : Vasoréactivité cérébrale

Résumé

Ce travail méthodologique a porté sur la mise en place et l'évaluation d'une technique de cartographie de l'oxygénation cérébrale en imagerie par résonance magnétique (IRM) à 3 T. La technique repose sur la quantification de signaux IRM issus du contraste BOLD (pour « blood level oxygen dependent ») à l'aide d'une approche multiparamétrique (approche mqBOLD pour multiparametric quantitative BOLD) et permet d'obtenir une estimation de la saturation tissulaire en oxygène (StO₂). Un premier travail de simulation numérique a porté sur la prise en compte du biais induit par la susceptibilité magnétique de la myéline dans la mesure de StO₂. Ce travail a permis de montrer l'influence de l'orientation des fibres de substance blanche par rapport au champ magnétique principal sur la mesure de StO₂. La méthode mqBOLD a tout d'abord été appliquée chez l'animal, sur le primate non-humain. L'approche semble suffisamment précise pour observer des différences inter-espèces. Puis, cette approche a été adaptée pour une utilisation en clinique et appliquée à différentes pathologies. Chez des patients souffrant d'un accident vasculaire cérébral à la phase aiguë, nous avons observé une différence spatiale entre les régions pour lesquelles le débit sanguin et la StO₂ sont abaissés, différence qui répondrait aux critères définissant la pénombre ischémique. Chez des patients atteints d'une sténose intracrânienne artérielle sévère, nous avons étudié la relation entre la mesure de la vasoréactivité cérébrale avec celle de l'oxygénation. Les résultats montrent une corrélation entre l'altération de la vasoréactivité et celle de l'oxygénation dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne. Enfin, nous montrons au travers d'une analyse par cluster que l'étude de l'oxygénation apporte des informations complémentaires aux paramètres de perfusion dans la détermination du grade tumoral. L'ensemble des résultats obtenus au cours de ce travail démontrent la faisabilité de la cartographie de StO₂ par IRM et la complémentarité de cette approche avec les techniques de caractérisation de perfusion tissulaire.

Mots clés : IRM, cerveau, oxygénation, BOLD, perfusion, microvascularisation, saturation tissulaire en oxygène, vasoréactivité, accident vasculaire cérébral (AVC), sténoses, tumeur, primate non-humain

Abstract

This work focuses on the implementation and the evaluation of a technique to map cerebral oxygenation by MRI at 3T. The technique is based on the quantification of MRI signals from the BOLD contrast (for "blood oxygen level dependent") using a multiparametric (mqBOLD multiparametric approach for quantitative BOLD) and provides an estimate of the tissue oxygen saturation (StO₂). A study based on a numerical simulation focused on taking into account the bias induced by the magnetic susceptibility of myelin in the measurement of StO₂. This work demonstrated the influence of the orientation of white matter fibers with respect to the main magnetic field on the measurement of StO₂. The mqBOLD method was applied in animals, the non-human primate. The approach seemed accurate enough to observe differences between species. Then, this approach was adapted for clinical practice and applied to different pathologies. In acute stroke patients, we observed a spatial difference between the regions with lowered cerebral blood flow and StO₂, a difference that could meet the criteria of the ischemic penumbra. In patients with severe intracranial arterial stenosis, we studied the relationship between an estimate of cerebral vasoreactivity and tissue oxygen saturation. The results showed a correlation between impaired vascular reactivity and the oxygenation in the territory of the middle cerebral artery. Finally, we showed, through a cluster analysis, that the study of oxygenation provides additional information to the perfusion parameters and could be useful to determine the tumor grade. The overall results obtained in this thesis demonstrate the feasibility of mapping StO₂ by MRI and the complementarity of this approach with techniques for characterizing tissue perfusion.

Key words : MRI, brain, oxygenation, BOLD, perfusion, microvasculature, tissular oxygen saturation, vasoreactivity, stroke, stenosis, tumor, non-humane primate

Introduction

L'étude de la perfusion cérébrale est essentielle pour mieux comprendre la physiologie du système nerveux central et la physiopathologie des affections neurologiques, qu'elles soient d'origine dégénérative, vasculaire ou tumorale. Pour cela, il est nécessaire de disposer d'outils capables de mesurer les caractéristiques anatomiques et fonctionnelles de la microvascularisation tissulaire. Au sein du laboratoire dans lequel s'est effectué ce travail, beaucoup d'efforts ont porté ces dernières années sur l'étude de l'imagerie de perfusion avec des traceurs endogènes ou exogènes. Le débit et le volume sanguin cérébral mesurés en routine clinique lors d'un examen par IRM de perfusion sont des indicateurs indirects de la quantité d'oxygène délivrée au tissu cérébral. Cependant, ces marqueurs de la perfusion ne donnent pas d'information directe sur l'oxygénation cérébrale. Il est par ailleurs bien décrit dans la littérature qu'un bon nombre de pathologies présentent une altération de l'oxygénation cérébrale (e.g Alzheimer (Buckner et al., 2005), ischémie (Yamauchi et al., 1996), tumeur (Linnik et al., 2013)). La définition par IRM de marqueurs quantitatifs de l'oxygénation est un objectif qui permettrait d'améliorer la prise en charge du patient, et l'évaluation de nouveaux traitements.

La mise en place et l'évaluation de l'imagerie de l'oxygénation ont constitué le cœur de ce travail de thèse qui se situe à l'interface entre méthodologie, physiologie et clinique.

Les éléments de base et le contexte de ce travail sont introduits dans la première partie de ce manuscrit. La définition des marqueurs utilisés dans ce travail de thèse ainsi que la compréhension des différents mécanismes de la perfusion et de l'oxygénation cérébrale sont présentés. Puis, les différentes techniques d'imagerie de l'oxygénation cérébrale sont décrites. Enfin, des exemples issus de la littérature montrent l'intérêt de l'imagerie de l'oxygénation dans un environnement clinique.

La seconde partie du manuscrit présente le modèle multiparamétrique utilisé pour quantifier l'oxygénation cérébrale par IRM (chapitre 5). La compréhension des phénomènes de susceptibilité magnétique constitue une étape importante dans l'obtention d'une imagerie de l'oxygénation quantitative. Un travail de simulation ainsi que les modifications apportées au modèle original sont présentés dans cette partie (chapitre 6).

A l'origine, l'approche utilisée dans le laboratoire pour mesurer l'oxygénation cérébrale par IRM a été évaluée et validée chez le rat en conditions normales et pathologiques. Or,

l'oxygénation cérébrale varie d'une espèce à l'autre. Pour transférer la technique chez l'homme, il nous paraissait donc intéressant de poursuivre cette évaluation sur une autre espèce afin de mettre à l'épreuve le modèle utilisé. La partie III présentera une première étude sur primate non-humain (chapitre 7).

Le but de ce travail étant d'évaluer notre approche dans un contexte clinique, la partie IV décrit les résultats obtenus dans l'étude de pathologies d'origine vasculaires et tumorales. Lors d'un accident vasculaire cérébral, l'évaluation de la pénombre permet d'estimer la réponse au traitement par thrombolyse. Nous montrons que notre approche multiparamétrique semble estimer l'étendue de la pénombre ischémique avec plus de précision. Ainsi, nous montrons la faisabilité de l'imagerie de l'oxygénation cérébrale par IRM en clinique. Cette méthode peut être utilisée dans le cadre de l'urgence médicale et pourrait constituer une nouvelle voie pour étudier l'accident vasculaire cérébral en phase aigüe. Par la suite, nous avons mené une étude de corrélation entre l'oxygénation et la vasoréactivité cérébrale (VRC) chez des patients porteurs de sténose artérielle intracrânienne sévère (SAIS) (chapitre 9). En effet, l'étude de la réserve vasculaire a été proposée pour d'une part sélectionner au mieux les patients porteurs de SAIS avec risque élevé de récurrence d'un AVC et d'autre part évaluer le bénéfice thérapeutique d'un geste chirurgical. Ce travail montre que la diminution de la réserve vasculaire est associée à une altération du métabolisme.

Pour terminer, une étude portant sur l'apport des marqueurs de l'oxygénation dans la caractérisation des tumeurs cérébrales est présentée (chapitre 10).

Ces travaux ont été réalisés sous la direction d'Alexandre Krainik et d'Emmanuel Barbier. Ils ont été financés par une bourse CIFRE en partenariat avec la société Philips.

Première partie

Éléments de base et contexte de l'étude

Chapitre 1

Oxygène et microvascularisation

Cette partie décrit le transport de l'oxygène du système respiratoire aux cellules et les différents paramètres auxquels nous nous sommes intéressés. Une mesure des marqueurs de l'oxygénation cérébrale est accessible en clinique ; une présentation de ces méthodes est détaillée. Enfin, après une rapide description des principales pathologies pour lesquelles une altération de l'oxygénation est observée, les objectifs de l'étude sont présentés.

1.1 La circulation sanguine

L'oxygène a été découvert indépendamment par Scheele et Priestley en 1774. En 1777, il fut nommé ainsi par Lavoisier qui démontra son importance.

1.1.1 Le sang

Le volume sanguin comprend deux composantes : le plasma (55%) et les éléments figurés (45%). Le plasma correspond à la partie liquide du sang où sont suspendues les cellules sanguines. Le plasma est constitué de 92% d'eau de 7% de protéines (essentiellement de l'albumine et de la globuline) et d'1% de solutés. Parmi les cellules présentes dans le plasma, on trouve les érythrocytes (99%), les thrombocytes (0,6-1%) et les leucocytes (0,2%) (Fig 1.1). Chez l'homme, les érythrocytes sont des cellules anuclées et prennent la forme d'une lentille biconcave d'environ 7 μm de diamètre et 2 μm d'épaisseur.

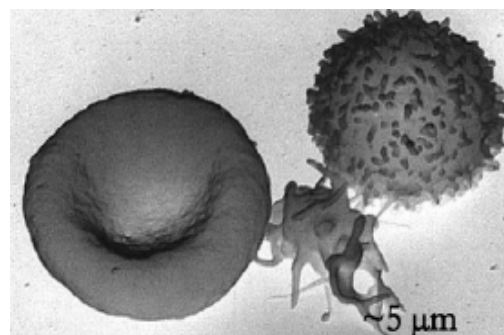


Figure 1.1 De gauche à droite : érythrocyte, thrombocyte, leucocyte. Imagerie par microscopie à balayage.

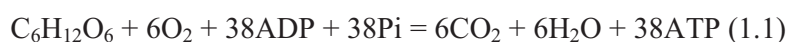
Un millimètre cube de sang contient 4 à 5,5 millions d'érythrocytes. L'hématocrite est défini comme la fraction volumique occupée par les érythrocytes dans un volume de sang.

Un érythrocyte contient environ 280 millions de molécules d'hémoglobine. Chaque molécule d'hémoglobine est constituée de 4 hèmes qui portent chacun un atome de fer. Cet atome de fer permet la fixation de l'oxygène pour former l'oxyhémoglobine (HbO_2) et confère à l'hémoglobine des propriétés magnétiques. La désoxygénation de l' HbO_2 produit la désoxyhémoglobine (dHb) et provoque une modification de sa conformation : la molécule d' HbO_2 est un peu plus compacte que celle de dHb. Ces modifications de conformation modifient de manière très importante l'affinité des hèmes pour l'oxygène (jusqu'à 200 fois). L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène décroît en présence de dioxyde de carbone (CO_2) (effet Haldane), à pH faible et lorsque la température augmente. Ces propriétés chimiques sont essentielles au vivant puisqu'elles permettent une meilleure libération du dioxygène dans les tissus actifs comme le muscle en exercice.

1.1.2 La respiration cellulaire

La respiration cellulaire est une réaction d'oxydo-réduction qui fournit, en situation normale, l'énergie nécessaire à une cellule pour fonctionner. Cette réaction nécessite principalement du glucose et du dioxygène (O_2) qui joue un rôle de comburant.

La réaction peut s'écrire sous cette forme (équation 1.1):



où Pi représente le phosphate inorganique. La respiration cellulaire aérobie se déroule en plusieurs étapes parmi lesquelles on retrouve :

- la glycolyse anaérobie, qui se déroule dans le cytoplasme ;
- le cycle de Krebs, qui se déroule dans la mitochondrie.

L'oxygène intervient dans la deuxième étape. La respiration cellulaire au travers de la phosphorylation de l'ADP (Adénosine diphosphate) en ATP (Adénosine triphosphate) permet une production d'énergie directement utilisable par la cellule d'environ 40%. Le reste de l'énergie produite est dissipé sous forme de chaleur. L'organisme possède d'importants stocks énergétiques sous la forme de glycogène et de graisse pour alimenter son métabolisme. Or, le cerveau ne possède aucune réserve en oxygène alors qu'il consomme 20% de l'oxygène disponible bien qu'il ne représente que 2% du poids du corps (Attwell et al., 2001). Par

conséquent un apport constant d'oxygène et de glucose aux mitochondries est nécessaire pour assurer le métabolisme aérobie des tissus.

1.2 Transport de l'oxygène

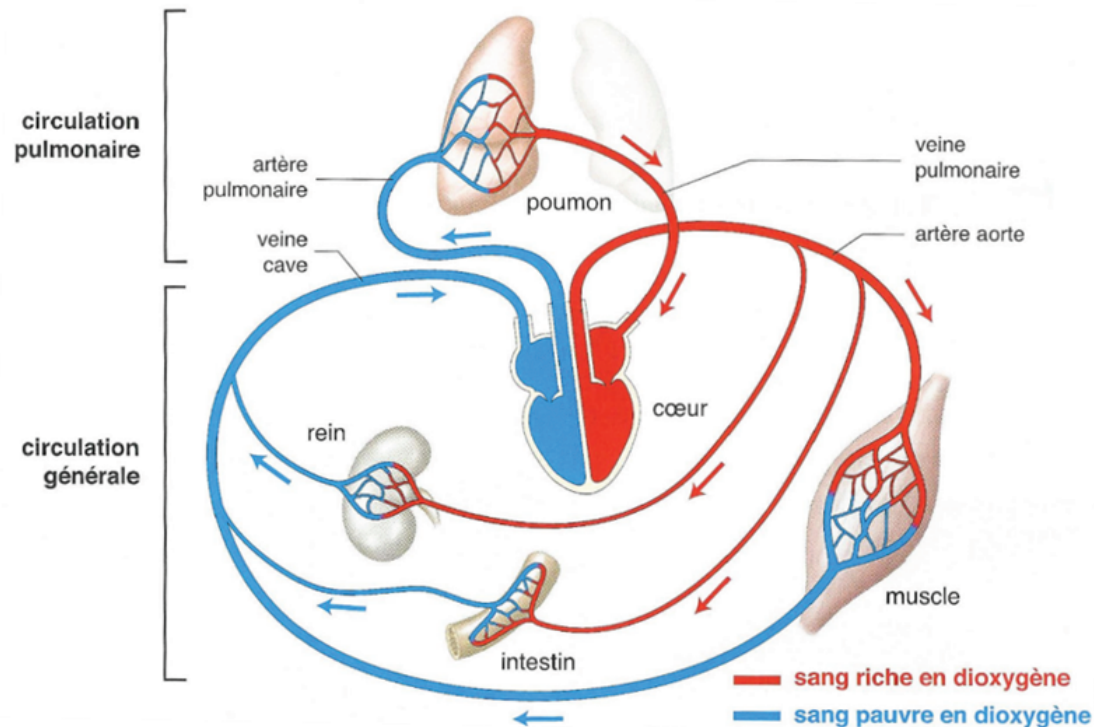


Figure 1.2 Schéma de la circulation générale et de la circulation pulmonaire

La figure 1.2 représente la circulation sanguine. Celle-ci est composée d'un double réseau : la petite circulation ou circulation pulmonaire et la grande circulation ou circulation systémique. Le transport de l'oxygène depuis les alvéoles pulmonaires jusqu'à la mitochondrie se fait grâce à un gradient de pression partielle en oxygène (PO_2) entre l'air alvéolaire, les vaisseaux et la cellule. En effet, de manière générale, tout gaz diffuse librement selon un gradient de pression d'une zone de haute pression partielle vers une zone de basse pression partielle, quelque soit le milieu avec lequel ce gaz est en contact. Au sein d'un mélange gazeux, la pression partielle d'un gaz s'obtient en multipliant sa concentration fractionnelle (sa "proportion") par la pression totale exercée par le mélange. En d'autres termes, la pression totale exercée par un mélange gazeux est égale à la somme des pressions partielles des gaz constituant le mélange.

Dans l'atmosphère terrestre, l'oxygène exerce une pression égale à 20,95% de la pression atmosphérique totale, proportion qui ne varie pas avec l'altitude (Tableau 1.1).

Chez l'Homme, la ventilation achemine l'air oxygéné aux alvéoles pulmonaires. L'oxygène diffuse librement du compartiment aérique aux compartiments vasculaires appauvris en O₂ puis l'O₂ est acheminé à la cellule par la circulation sanguine. Ce transport s'effectue sous deux formes :

- L'oxygène dissout

La concentration d'O₂ dissout dans le sang obéit à la loi de Henry ; elle est donc proportionnelle à la PO₂ et au coefficient de solubilité d'O₂ dans le sang (d=0,003) (équation 1.2)

$$C = d \cdot PO_2 \quad (1.2)$$

La concentration d'O₂ dissout dans le sang artériel avec une PO₂ aux alentours de 90-95 mmHg est d'environ 0,3ml/100ml.

Gaz	Symbole	Proportion F (%)	Pression partielle P (mmHg)
Azote	N ₂	78,08	593,4
Oxygène	O ₂	20,946	159,22
Argon	Ar	0,934	7,33
Dioxyde de carbone	CO ₂	0,035	0,24
Autres gaz rares	He,Xe,CO	<0,003	<0,01

Tableau 1.1 Composition de l'air atmosphérique sec (au niveau de la mer).

- HbO₂

L'oxygène se lie de manière réversible à la déoxyhémoglobine pour former l'oxyhémoglobine. Dans le sang, le transport de l'oxygène s'effectue principalement combiné à l'hémoglobine. Le transport sous forme dissoute reste très faible. Dans un litre de sang, on retrouve 200 ml d'oxygène liés à l'hémoglobine et 3,24 ml d'oxygène dissous dans le plasma à une PO₂ de 104 mmHg. L'hémoglobine transporte 60 fois plus d'oxygène dans les circonstances normales que le plasma du sang et correspond donc à 98% du transport par le sang.

1.2.1 Cascade de l'oxygène

L'oxygène est utilisé en permanence dans la mitochondrie où sa pression partielle est de l'ordre de quelques mmHg. Pour ce gaz, un important gradient de pression partielle est créé et entretenu de proche en proche entre le milieu extérieur et la mitochondrie.

Cette chute progressive de la pression partielle de l'oxygène de l'air atmosphérique vers la mitochondrie est appelée "cascade de l'oxygène" (Figure 1.3). Ce gradient de pression partielle est l'élément moteur du transport gazeux dans l'organisme.

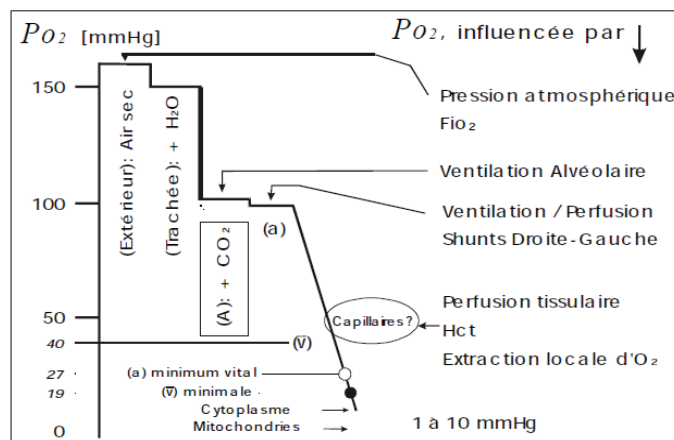


Figure 1.3 La cascade de l'oxygène. Du milieu extérieur aux mitochondries contenant les enzymes de la chaîne respiratoire au sein des cellules, l'oxygène diffuse selon des gradients successifs de pression partielle.

1.2.2 Paramètres de l'oxygénation

SO₂

On appelle saturation en oxygène de l'hémoglobine la proportion présente sous la forme oxygénée. Elle peut s'écrire comme le rapport entre HbO₂ et l'hémoglobine totale composée d'oxyhémoglobine et désoxyhémoglobine (dHb) (équation 1.3).

$$SO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + dHb} \quad (1.3)$$

La saturation du sang revenant aux poumons, est appelée saturation veineuse (SvO₂). Au niveau artériel, on parlera de saturation artérielle en oxygène (notée SaO₂).

OEF

La fraction d'extraction de l'oxygène (OEF) représente la différence relative de saturation en oxygène entre les territoires artériels et veineux d'un organe (équation 1.4).

$$OEF = \frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2} \quad (1.4)$$

Chez un individu sain, la SvO₂ est de 65 à 75% ce qui correspond à une PO₂ de 35-40 mmHg; alors que la SaO₂ est proche des 95-100%. La fraction d'extraction normale est donc comprise entre 30 et 40%.

CMRO₂

Connaissant la quantité d'oxygène extraite au niveau des tissus et le débit sanguin cérébral (CBF, Cerebral Blood Flow), il est possible de calculer la consommation d'oxygène par le

tissu cérébral. Cette consommation d'oxygène (CMRO₂, Cerebral Metabolic Rate of Oxygen) représente la quantité d'oxygène consommée par unité de temps et pour une masse de tissu donnée. Le principe de Fick relie la CMRO₂, le débit sanguin cérébral (CBF) et les saturations artérielles SaO₂ et veineuses SvO₂ en oxygène (équation 1.5).

$$CMRO_2 = CBF * 4 * [Hb] * (SaO_2 - SvO_2) \quad (1.5)$$

La valeur de CMRO₂ dans le cortex humain est de l'ordre de 130 mmol d'O₂/100g/min⁻¹ (Mintun et al., 1984; Powers et al., 1985) ou 2,5 à 5 mL d'O₂/100g/min⁻¹ (Nakane et al., 1998 ; An et al., 2001).

1.2.3 Courbe de dissociation de l'hémoglobine

La courbe de dissociation de l'Oxyhémoglobine (CDO), encore appelée courbe de Barcroft, met en relation la saturation de l'hémoglobine et la pression partielle en oxygène.

Sa forme particulière en sigmoïde peut se décomposer en deux parties (Figure 1.4). Dans sa phase ascendante, de faibles différences de PO₂ entraîneront d'importants échanges d'O₂ et donc de grandes modifications de SO₂.

Par contre, dans la phase de plateau, l'hémoglobine est quasi totalement saturée quelle que soit la PO₂. L'excès d'O₂ est alors transporté sous sa forme dissoute. La transition entre ces deux comportements très différents se situe aux environs d'une PO₂ de 60mmHg, correspondant à une SO₂ de 90%.

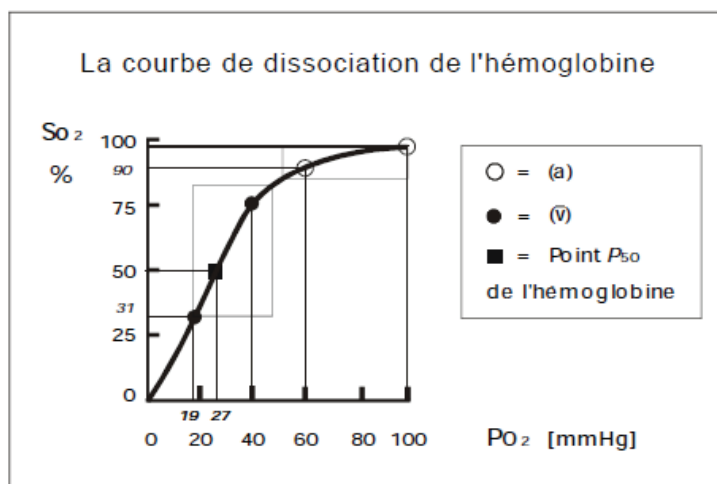


Figure 1.4 La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

De grandes quantités d'oxygène peuvent être libérées lorsque la pression partielle d'oxygène est inférieure à 60mmHg dans les parties "veineuse" ou "tissulaire" de la courbe. Au dessus de

cette valeur l'hémoglobine est quasi totalement saturée en oxygène : partie "artérielle" ou "pulmonaire" de la courbe.

Sur le plan physiologique, cette courbe montre une captation maximale d'oxygène aux PO_2 normalement rencontrées dans les alvéoles pulmonaires : 97% de saturation à 100 mmHg. De plus, l'oxyhémoglobine peut céder rapidement une grande partie de son oxygène dès que la PO_2 baisse en dessous de 60 mmHg.

Le point d'inflexion de la sigmoïde se situe à une PO_2 de 27 mmHg, ce qui correspond à une saturation de 50%, et est appelé la P50 de la courbe. Cette valeur est utilisée pour définir l'affinité d'une molécule susceptible de fixer l'oxygène de façon réversible : une P50 basse signifie qu'une molécule a une haute affinité pour l'oxygène.

Déplacement de la courbe vers la gauche : affinité accrue pour l'oxygène.

Le déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine traduit une affinité augmentée de la molécule pour l'oxygène : la saturation est plus élevée que normalement pour une même PO_2 . Cette différence est surtout importante au niveau veineux : ainsi pour une PO_2 de 40mmHg la SvO_2 passe de 75% à 85%. L'OEF est donc plus faible et les tissus doivent fonctionner à des PO_2 plus basses pour satisfaire leurs besoins.

Ce déplacement vers la gauche s'observe au repos, en hypothermie, en situation d'alcalose (hausse du pH) ou d'hypocapnie.

Déplacement de la courbe vers la droite : affinité diminuée pour l'oxygène.

Dans le cas d'un déplacement vers la droite de la courbe, on observe une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Pour une PO_2 de 40 mmHg la SvO_2 passe de 75% à 45% ; il en résulte une augmentation de l'extraction de l'oxygène qui passe de 25 à 45%.

Un déplacement vers la droite de la CDO se rencontre dans toutes les circonstances liées à une augmentation de l'activité métabolique : augmentation de la température, acidose (diminution du pH), hypercapnie.

Par ailleurs, la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine varie d'une espèce à une autre (Gray et al., 1964 ; Willmer et al., 2004) (Figure 1.5). Par exemple, pour le primate non-humain (PNH), excepté pour le chimpanzé ($P50 = 26,4$ mmHg), l'affinité pour l'oxygène est

diminuée selon l'espèce de PNH (rhesus monkey, pigtail monkey, baboon) (P50 comprise entre 35,5 et 37,2).

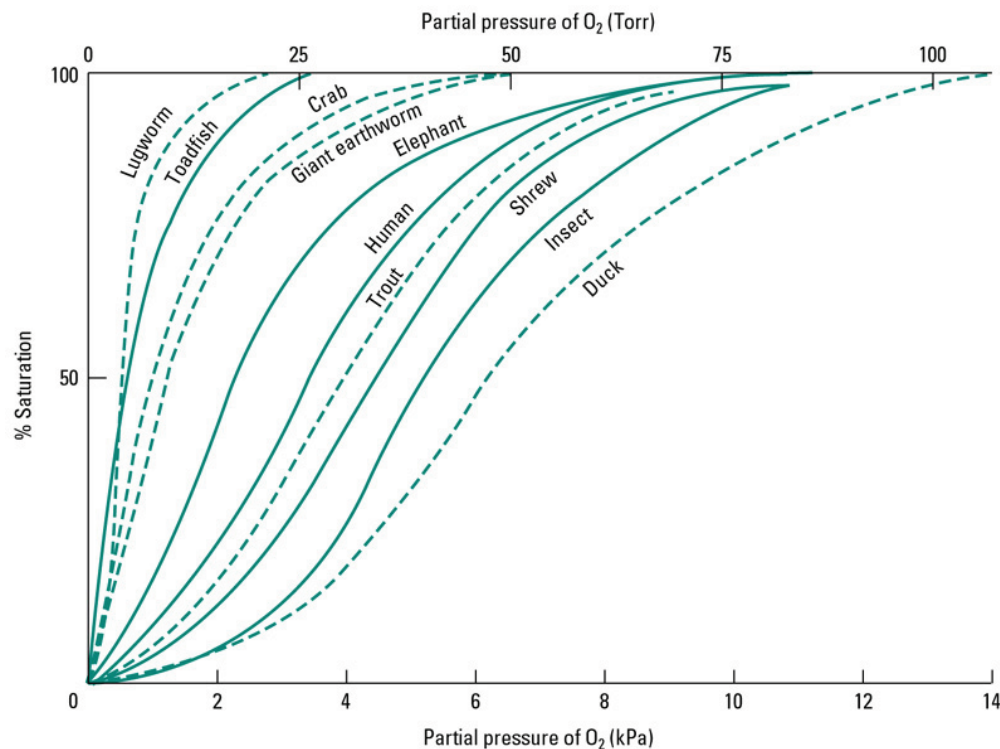


Figure 1.5 La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine selon l'espèce étudiée. (Extrait de Willmer et al., 2004)

NB : Dans la suite du manuscrit, lorsqu'aucune précision n'est donnée, les valeurs présentées font référence à celle de l'homme.

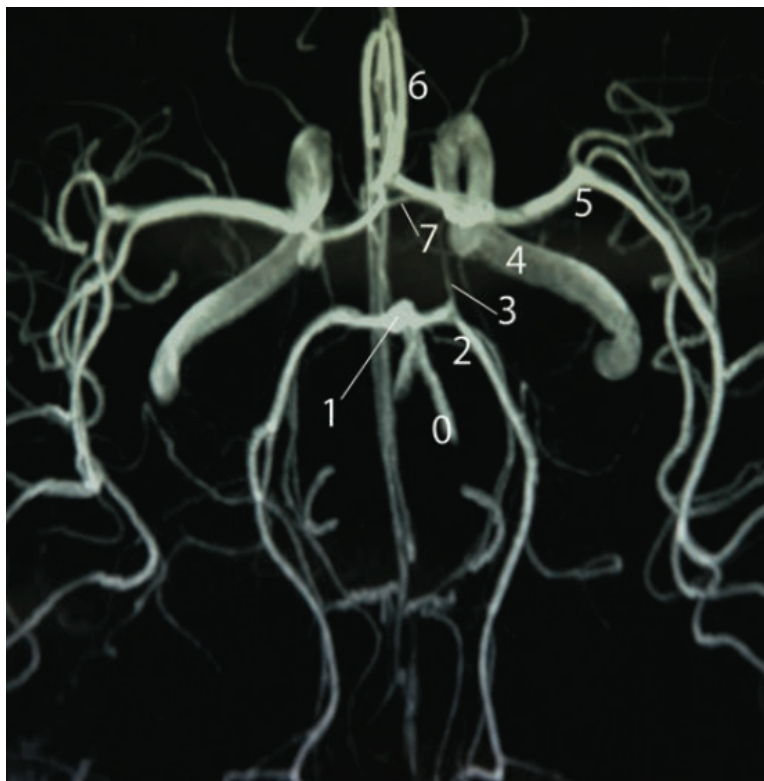
1.3 La vascularisation cérébrale

L'étude de la vascularisation cérébrale est possible en visualisant les artères et/ou les structures veineuses. A l'échelle microscopique, on parle de microvascularisation.

1.3.1 La macrovascularisation cérébrale

La vascularisation artérielle du cerveau est assurée par deux systèmes complémentaires : carotidien et vertébro-basilaire, le premier irrigue la plus grande partie du cerveau, alors que le second vascularise le cervelet, le tronc cérébral et la partie postérieure du cerveau. Ces deux

systèmes sont reliés par des ponts anastomotiques qui dessinent un réseau en forme de polygone : le polygone de Willis (Figure 1.6). A l'étage encéphalique, chaque artère carotide interne (ACI) se divise en artère cérébrale moyenne (ACM) et artère cérébrale antérieure (ACA). Les ACA sont unies par l'artère communicante antérieure. En arrière, les artères vertébrales forment l'artère basilaire qui se divise en artères cérébrales postérieures (ACP). Les ACP sont unies au ACI par les artères communicantes postérieures.



- 0. A. vertébrale
- 1. A. basilaire
- 2. A. cérébrale post
- 3. A. communicante post
- 4. A. carotid interne
- 5. A. cérébrale moyenne
- 6. A. cérébrale antérieure
- 7. A. communicante ant

Figure 1.6 AngioIRM du polygone de Willis humain

Le système décrit précédemment peut être décliné sous différentes formes puisqu'on dénombre 22 variantes anatomiques chez l'Homme. Par ailleurs, on retrouve ce système de vascularisation sous la forme d'un polygone dans toutes les espèces étudiées dans le laboratoire.

1.3.2 Microvascularisation cérébrale et barrière hémato-encéphalique

Le sang et les nutriments arrivent au cerveau par le réseau artériel. Ce réseau se ramifie en artères de plus en plus petites (i.e les artérioles), pour donner ensuite les capillaires dont le diamètre est compris entre 4 et 8 μm de diamètre. Avec les artérioles (40-110 μm) et les veinules (200-900 μm), ils forment la microvascularisation (Figure 1.7). C'est au niveau des

capillaires que s'effectuent les échanges entre le sang et le parenchyme cérébral. Les cellules endothéliales sont unies par des jonctions serrées qui forme avec la lame basale la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Figure 1.8) qui protège le cerveau des agents pathogènes et des toxines circulant dans le sang. Ce terme fut introduit par Lina Stern en 1921 bien que sa découverte soit attribuée à Paul Ehrlich en 1885.

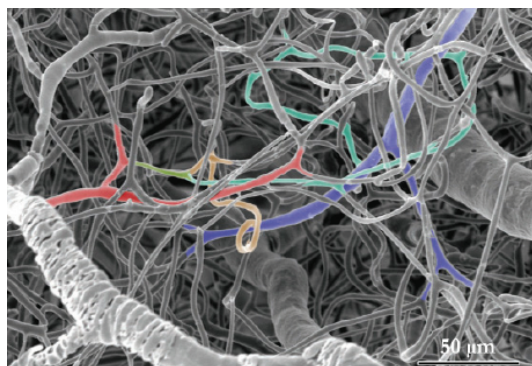


Figure 1.7 Réseau microvasculaire observé par microscopie à balayage. Rouge : artériole
Bleu : veinule ; Vert et orange : capillaires
(Extrait de Harrison et al., 2002)

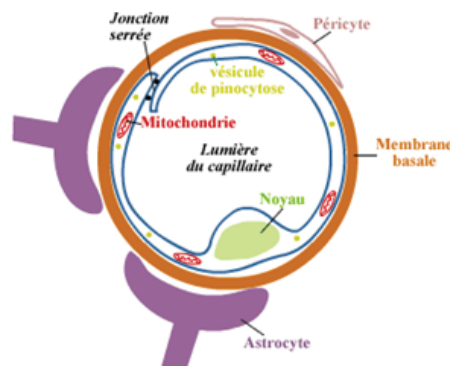


Figure 1.8 Capillaire cérébral, entouré par la barrière hémato-encéphalique

En dehors du cerveau, les échanges entre le sang et les tissus s'effectuent essentiellement au niveau de la jonction entre les cellules endothéliales (pores). Les cellules endothéliales qui composent les capillaires cérébraux diffèrent de celles du reste de l'organisme : elles sont liées entre elles par des jonctions serrées qui empêchent la diffusion des molécules.

Les cellules endothéliales sont entourées par la lame basale, ensemble de protéines et glycoprotéines dont le principal constituant est le collagène IV. La BHE est imperméable à un grand nombre de molécules. Cependant, les substances gazeuses comme l'oxygène et le CO_2 diffusent facilement à travers la BHE. Les astrocytes couvrent les capillaires du cerveau à 99%, ils régulent les échanges entre les capillaires et le milieu extravasculaire, et ont un rôle dans le transport de substance entre les capillaires et les cellules nerveuses. Les péricytes sont des cellules localisées au niveau de la lame basale de l'endothélium des capillaires qu'elles entourent par de longs prolongements cytoplasmiques. Bien que peu nombreux, les péricytes ont la capacité de se contracter ce qui leur permet d'intervenir dans le contrôle du débit circulatoire des capillaires.

Il arrive que dans certaines conditions pathologiques (hypertension, traumatisme crânien, ischémie, infection, inflammation, tumeur) la BHE soit altérée. Elle ne joue plus son rôle de filtre et les constituants du sang peuvent alors passer entre les cellules endothéliales et se retrouver dans l'espace interstitiel du tissu.

1.4 Les paramètres de la perfusion cérébrale

L'examen clinique le plus pratiqué pour l'étude de la perfusion est la tomodensitométrie (TDM). Cependant, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) présente l'avantage d'être un examen offrant une bonne résolution spatiale tout en étant non ionisant. La perfusion cérébrale peut être étudiée par l'intermédiaire de marqueurs endogènes ou exogènes (Barbier et al., 2001).

Marqueurs endogènes

En ASL (Arterial Spin Labelling), l'eau est utilisée comme marqueur endogène. L'ASL est une technique qui consiste à modifier l'aimantation de l'eau présente dans les artères (on parle de "marquage de spins") et à observer le signal par résonance magnétique nucléaire (RMN) dans une région d'intérêt irriguée par le sang marqué. Une image de référence est également acquise. La différence de signal entre ces deux acquisitions est minime ($\approx 1\%$), par conséquent il est nécessaire de répéter la mesure pour avoir un rapport signal sur bruit (RSB) suffisant. Cette technique est utilisée en clinique pour mesurer le CBF, bien que des problèmes de quantification restent encore à résoudre.

Marqueurs exogènes

La caractérisation de la perfusion cérébrale à l'aide d'un marqueur exogène se fait au travers de plusieurs paramètres. Pour désigner le marqueur exogène, on parle généralement d'agent de contraste (AC). Les principaux agents de contraste paramagnétiques utilisés en routine clinique sont les chélates de gadolinium (Gd-DOTA, Gd-DTPA, ...).

1.4.1 Le volume sanguin cérébral

Le volume sanguin cérébral (CBV, Cerebral Blood Volume) représente le volume sanguin contenu dans un voxel en imagerie. Il est exprimé en millilitres de sang par 100 grammes de

tissu ou en pourcentage occupé par le sang dans le voxel. La fraction totale de sang dans le parenchyme varie de 2 à 6% (Grubb et al., 1973 ; Sakai et al., 1985 ; Perlmutter et al., 1987 ; Leggett et al., 1991). Le CBV est plus petit dans la substance blanche que dans la substance grise (Lu, 2005; Rostrup et al., 2005). Les veinules représentent la plus grande fraction (46%) du volume sanguin. Capillaires et artérioles représentent respectivement 33% et 21%. L'hématocrite représente le volume occupé par les érythrocytes dans le sang. Ce paramètre est important puisqu'il conditionne le volume plasmatique dans lequel l'AC se dilue. En général, dans la circulation systémique, le taux d'hématocrite (HCT) est estimé entre 40 et 50%. Ce taux varie selon l'âge, le sexe et la taille des vaisseaux.

1.4.2 Le débit sanguin cérébral

Le débit sanguin cérébral (CBF) correspond au volume de sang qui irrigue un voxel par unité de temps. Il s'exprime en millilitre de sang par minute pour 100 grammes de tissu (mL/min/100g). Les valeurs de CBF généralement admises dans la littérature sont respectivement de 60 et 40 mL/min/100g dans la substance grise et blanche (Ashkanian et al., 2008). Pour obtenir une mesure quantitative absolue de ces deux derniers paramètres il faut disposer de la fonction d'entrée artérielle (AIF : Arterial Input Function) de l'AC. Celle-ci peut être évaluée en mesurant le temps de parcours du traceur dans une artère à destinée cérébrale (par exemple la partie terminale de l'artère carotide interne).

CBF et CBV sont reliés par un paramètre temporel : le temps de transit moyen (MTT, Mean Transit Time). Cette valeur est définie comme étant le temps moyen pour l'AC pour traverser le système microvasculaire du voxel. Il est exprimé en secondes. Le théorème du volume central relie CBF et CBV : $CBF = \frac{CBV}{MTT}$

1.4.3 La densité et le rayon des vaisseaux

La densité des vaisseaux est déterminée par le nombre de vaisseaux par mm² ou mm³ de tissu. L'index de taille des vaisseaux (VSI, Vessel Size Index) (Tropres et al., 2001) est la moyenne pondérée des rayons des vaisseaux présents dans le voxel. Le rayon moyen s'exprime en µm. Ces paramètres apportent des informations complémentaires aux paramètres hémodynamiques classiques étudiés en imagerie de perfusion cérébrale. Ainsi, le VSI est par exemple utilisé dans le suivi de l'angiogénèse tumorale (Tropres et al., 2004; Valable et al.,

2008). Ce paramètre permet de mieux caractériser la réponse à un traitement anti-angiogénique et d'évaluer le processus de normalisation vasculaire (Jain et al., 2007 ; Emblem et al., 2013).

1.5 Les modifications fonctionnelles de la perfusion cérébrale

Les paramètres reflétant l'oxygénation des tissus sont étroitement liés aux variations des paramètres hémodynamiques (Krainik et al., 2013).

Comme nous l'avons vu précédemment, il n'existe pas de système de stockage énergétique. La perfusion sanguine cérébrale est ainsi régulée pour assurer ces besoins en nutriments. Ces mécanismes de régulation assurent la circulation malgré des variations systémiques (hypercapnie, hypoxie, variation de la pression de perfusion et du taux d'hématocrite) mais également lorsque l'activité métabolique neuronale est augmentée. Ce dernier type de régulation ou couplage neurovasculaire est à la base de techniques utilisées en imagerie fonctionnelle mais également soumis à des dérégulations dans certaines conditions pathologiques.

D'une manière générale, on peut dire que la régulation de la circulation sanguine implique plusieurs mécanismes intrinsèques tels que :

- l'autorégulation : le CBF est maintenu constant lorsque la pression de perfusion cérébrale (PPC) augmente ou diminue.
- la vasoréactivité aux gaz circulants : des facteurs chimiques comme la pression artérielle en CO_2 (PaCO_2) peuvent affecter le tonus vasculaire et modifier le CBF. L'hypercapnie entraîne une vasodilatation et une augmentation du CBF.
- le couplage neurovasculaire : la régulation du métabolisme en réponse à une activité neuronale. On observe une augmentation de CMRO_2 et CBF et une diminution d'OEF.
- L'innervation ou contrôle extrinsèque : le système sympathique contribue à la régulation de la perfusion cérébrale. Sa stimulation entraîne par exemple une diminution du CBF chez l'animal (Kobayashi et al., 1971; D'Alecy et al., 1972).

1.5.1 L'unité neurovasculaire

Le complexe formé par les neurones, les astrocytes et les microvaisseaux est nommé unité neuro-glio-vasculaire (Figure 1.9). Celle-ci assure l'apport nécessaire en oxygène et glucose en réponse à une activité neuronale (Hamel et al., 1985 ; Pellerin & Magistretti, 2003).

Un dysfonctionnement du couplage neurovasculaire entraîne une perte de l'homéostasie (capacité pour un système à conserver son équilibre) pouvant contribuer au développement de troubles de l'activité neuronale. Une meilleure compréhension du couplage neurovasculaire permettrait d'une part : une meilleure interprétation des résultats obtenus en IRM fonctionnelle (IRMf), et d'autre part ; de définir comment les dysfonctionnements d'origine vasculaire affectent la structure et les fonctions cérébrales.

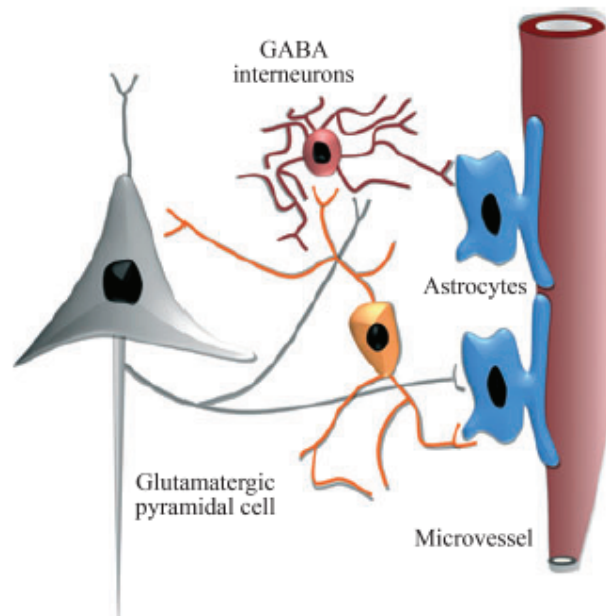


Figure 1.9 Unité neurovasculaire

Le couplage neurovasculaire est en réalité bien plus complexe qu'une simple adaptation du débit sanguin cérébral à la demande métabolique.

Bien que le couplage ne soit pas encore complètement compris, de récentes avancées ont montré la complexité de l'interaction entre les neurones excitateurs et inhibiteurs dans le couplage neurovasculaire ainsi que le rôle d'intermédiaire joué par les astrocytes.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer les mécanismes mis en jeu dans le couplage neurovasculaire (Devor et al., 2008).

Nous ne détaillerons pas l'ensemble de ces hypothèses, nous relèverons simplement les points qui semblent faire consensus.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau (Attwell et al., 2001). Les interneurons GABA contribuent à la réponse neurovasculaire et contiennent des neuromédiateurs vasoactifs tel que Ach (acétylcholine), NO (monoxyde d'azote), NPY

(neuropeptide Y), SOM (somatostatine). Ces effets vasoactifs ont pu être mis en évidence par stimulation des interneurons induisant une dilatation ou une constriction des vaisseaux (Cauli et al., 2004) (Figure 1.10).

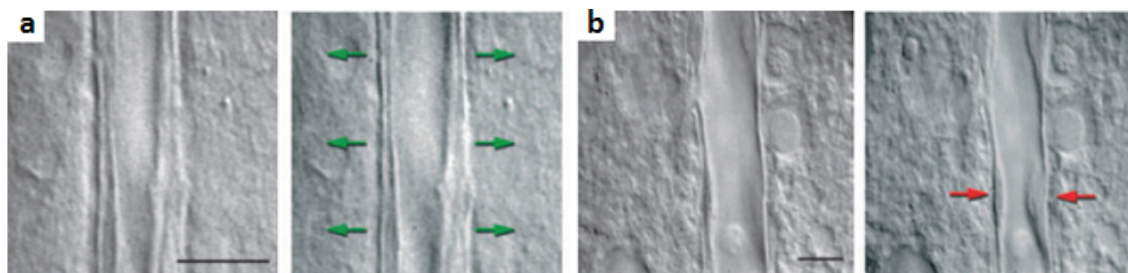


Figure 1.10 Images de vaisseaux sanguins avant (a) et après (b) stimulation électrique des interneurons (Extrait de Cauli et al., 2004).

Les astrocytes préservent l'homéostasie (Hansson et al., 1995) et auraient un rôle vasoactif (Iadecola et al., 2007). Plus précisément le calcium présent dans les astrocytes aurait un rôle vasoconstrictif (Chuquet et al., 2007), vasodilatateur (Takano et al., 2006) ou les deux (Metea et al., 2006). Les péricytes quant à eux seraient impliqués dans la vasoréactivité des capillaires (Balabanov et al., 1998). Toutefois, leur rôle dans la réponse à l'activation neuronale est encore débattu (Fernández-Klett et al., 2010).

L'unité neurovasculaire est altérée avec l'âge (Farkas et al., 2010) et dans certaines conditions pathologiques tel que l'accident vasculaire cérébral (AVC) (Zoppo et al., 2010 ; Girouard et al., 2006), l'hypertension artérielle (HTA) (Girouard et al., 2006) ou la maladie d'Alzheimer (Girouard et al., 2006; Zlokovic et al., 2005).

Pour de plus amples informations sur le couplage neurovasculaire, le lecteur pourra se référer aux revues de Pellerin et Magistretti (2004) et de Lecrux et Hamel (2011). Dans cette revue, il est également décrit les dernières avancées sur l'altération de la fonction neurovasculaire dans le cadre de pathologies neurodégénératives tel que la maladie d'Alzheimer (Lecrux et al., 2011).

1.5.2 L'autorégulation

Chez un individu sain, le débit sanguin cérébral varie, localement ou globalement, en fonction des variations des besoins (activité cérébrale) et des apports en oxygène (anémie, hypoxie) par modification des résistances vasculaires cérébrales (RVC). Le terme d'autorégulation s'apparente aux mécanismes permettant de maintenir un débit sanguin stable face aux pressions de perfusion.

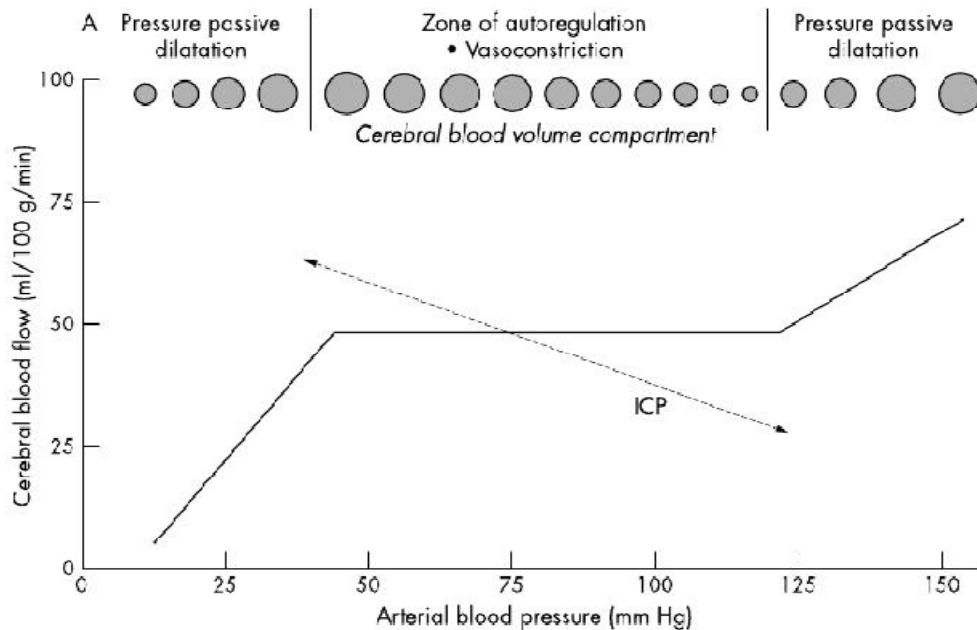


Figure 1.11 Schéma de l'autorégulation cérébrale, représentant la variation du débit sanguin cérébral en fonction de la pression de perfusion cérébrale (PPC), et les variations des résistances vasculaires cérébrales concomitantes figurées par le diamètre artériolaire. (Extrait de Lang et al., 2003).

Le débit sanguin est relié à la pression de perfusion cérébrale (PPC) (Paulson et al., 1990) selon cette équation (1.6) :

$$CBF = \frac{PPC}{RVC} \quad (1.6)$$

où la pression de perfusion (PPC) au niveau cérébral est définie comme étant la différence entre la pression artérielle moyenne (PAM) (pression d'entrée) et la pression tissulaire intracrânienne (PIC) (pression de sortie).

Lorsque la PPC baisse, les RVC diminuent entraînant une augmentation du diamètre artériolaire, maintenant un CBF constant (Figure 1.11). Inversement, quand la PPC augmente les RVC augmentent également. Les limites de l'autorégulation cérébrale sont de 50 à 120 mmHg de PPC. A l'intérieur de ces limites, le CBF reste stable par modification des résistances vasculaires ; on parle de plateau d'autorégulation. En dessous de 50 mmHg, le seuil d'autorégulation est dépassé, le CBF diminue, à ce stade peut survenir une ischémie. Au dessus de 120 mmHg, la capacité de vasoconstriction est atteinte menant à l'apparition d'un œdème cérébral voire d'une hémorragie.

Les changements hémodynamiques résultant d'une chute de PPC peuvent être décrits en 3 stades (Figure 1.12) (Derdeyn et al., 1998) :

- Stade 1 : la PPC est normale ; le CBF est suffisant pour assurer les besoins en oxygène.
- Stade 2 : la diminution de PPC entraîne une vasodilatation pour maintenir un débit sanguin cérébral constant. L'OEF augmente pour maintenir un métabolisme en oxygène normal et conserver les fonctions neuronales. La vasoréactivité cérébrale (VRC, Cerebral vasoreactivity (CVR)) diminue.
- Stade 3 : sévère diminution de PPC; le phénomène d'autorégulation n'est plus suffisant pour répondre à la demande. On observe une chute de CBF, d'OEF, de $CMRO_2$ et de CVR.

Il existe une augmentation du risque d'AVC au stade 2 (Derdeyn et al., 2002). Le terme de "misery perfusion" est parfois employé dans la littérature pour désigner un état de la circulation cérébrale dans lequel le CBF est diminué localement et n'est plus suffisant pour faire face au besoin en oxygène (Powers, 2012). Cet état est caractérisé par une augmentation de l'OEF (Baron et al., 1981). Cette diminution du CBF peut être provoquée par une sténose ou une occlusion artérielle.

En effet, la présence d'une sténose d'une artère carotidienne peut provoquer une ischémie du tissu perfusé. Ce type de lésion peut entraîner en aval de la sténose une diminution de la pression de perfusion dépendant à la fois du degré de la sténose et de la présence ou non de collatérales.

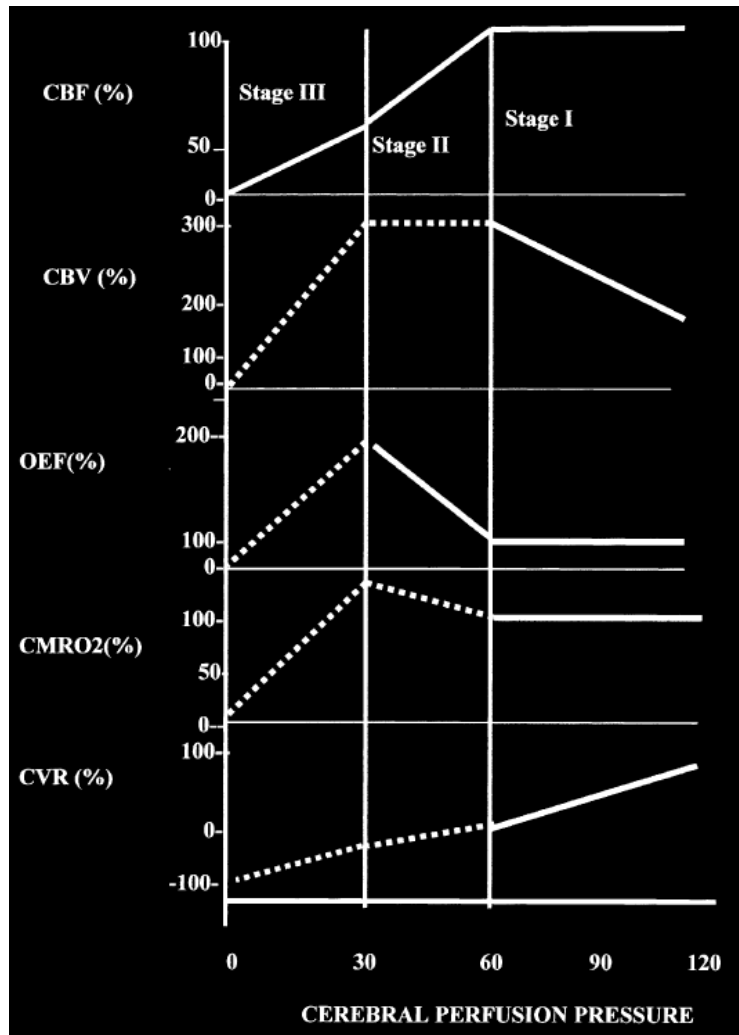


Figure 1.12 Modification hémodynamique et métabolique en réponse à une réduction de la pression de perfusion cérébrale. Stade I : la PPC est normale. Stade II : représente la phase d'autorégulation, CBF chute et OEF augmente. Stade III : le mécanisme d'autorégulation n'est plus suffisant : CBF et OEF chute. (Extrait de Nemoto et al., 2003).

1.5.3 La vasoréactivité cérébrale

Le débit sanguin cérébral peut également être modifié par la dilatation ou la constriction des vaisseaux sous l'effet d'un agent vasomoteur non neuronal, tel que le CO_2 ou l'acétazolamide. Ainsi, la vasoréactivité cérébrale (VRC) se définit comme la capacité qu'ont les artérioles cérébrales à modifier leur calibre (dilatation ou constriction).

En conditions normales, la VRC est influencée par le sexe (Kastrup et al., 1997), l'âge (Riecker et al., 2003 ; Rogers et al., 1985), la pression artérielle (Kannurpatti et al., 2004), les conditions basales de perfusion (Rogers et al., 1985 ; Sakashita et al., 1997 ; van Osch et al.,

2002) et l'anesthésie (Brevard et al., 2003). La VRC est plus importante dans la SG que dans la SB (Wise et al., 2004 ; Kastrup et al., 1999). Au sein de la SG, il existe des variations régionales (Posse et al., 1997 ; Naganawa et al., 2002).

En conditions pathologiques, la mesure de la VRC présente des variations à proximité d'une lésion macroscopique telle qu'un AVC (Krainik et al., 2005 ; Rossini et al., 2004), une malformation artério-veineuse (Schaller et al., 2003) ou une tumeur (Jiang et al., 2010 ; Zaca et al., 2011). Elle est également intéressante dans l'étude des sténoses serrées et des occlusions carotidiennes où sa diminution est un facteur de risque de survenue d'un infarctus cérébral et permettrait de mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier du traitement endovasculaire (Attie et al., 2013). L'imagerie de la VRC montre une amélioration voire une normalisation de la réserve vasculaire après le traitement chirurgical d'une sténose carotidienne (Goode et al., 2009 ; Chang et al., 2009).

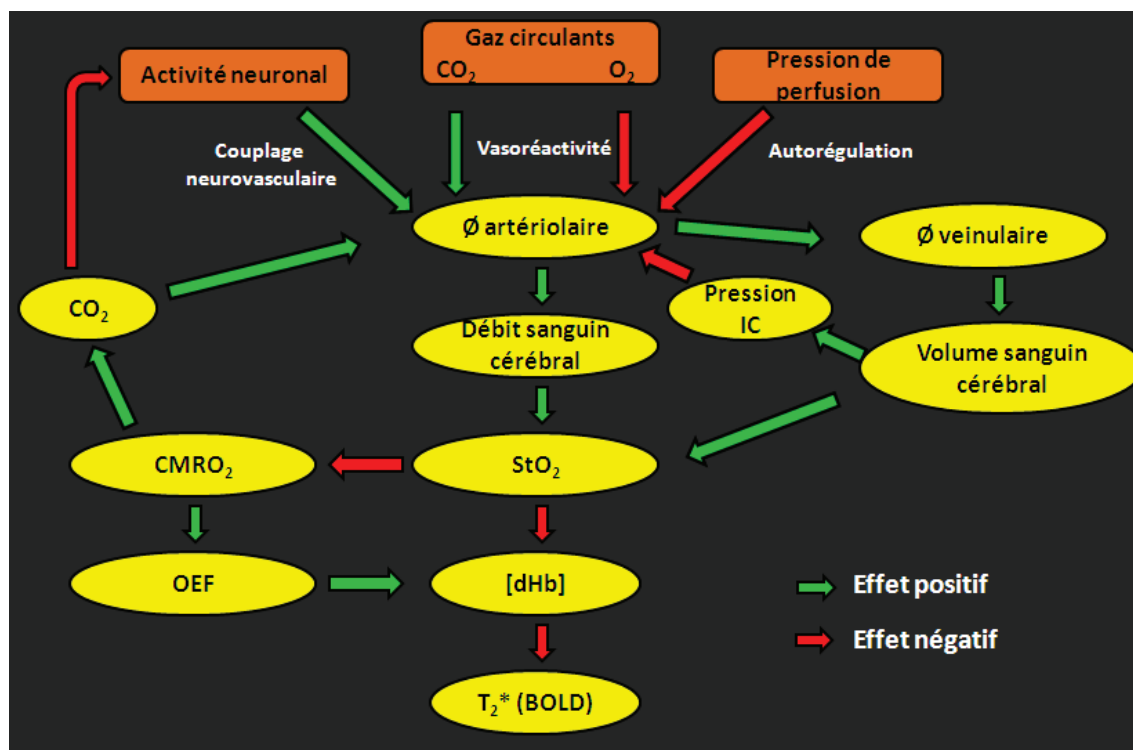


Figure 1.13 Schéma représentant les différents phénomènes (couplage neurovasculaire, vasoréactivité cérébrale, autorégulation) pouvant influencer la vasomotricité et ainsi modifier le débit sanguin cérébral. Exemple effet positif : l'augmentation du diamètre veinulaire entraîne une augmentation du VSC. Exemple effet négatif : l'augmentation de la pression intracrânienne entraîne une diminution du diamètre artériolaire.

La vasomotricité cérébrale est l'élément essentiel de la régulation du transport des métabolites (glucose, oxygène) vers le tissu cérébral (Figure 1.13).

Chapitre 2

L'imagerie de l'oxygénation

2.1 Mesure de la SO_2

Bien que la saturation veineuse systémique (SvO_2) et artérielle (SaO_2) de l'hémoglobine soient accessibles respectivement par un prélèvement veineux et par l'utilisation d'un oxymètre de pouls, la mesure optique des différences qui existent entre l'oxy et la désoxyhémoglobine constitue la principale méthode pour accéder à la SO_2 tissulaire. Le terme de StO_2 pour désigner la SO_2 tissulaire sera utilisé dans la suite du manuscrit.

2.1.1 Tomographie photoacoustique

La tomographie photoacoustique (TAP) est un mélange d'imagerie optique et ultrasonore utilisé pour obtenir des images haute résolution qui contiennent des informations sur la physiologie ou la fonction des tissus. Les molécules déjà présentes dans le corps tels que la mélanine ou l'hémoglobine sont utilisées comme agents de contraste. L'agent de contraste absorbe la lumière (impulsions laser de courte durée), la convertit en chaleur et se dilate. Cette expansion thermoélastique est détectée comme son et décodée en une image. Plus précisément, une impulsion lumineuse est focalisée dans une zone prédéterminée à l'intérieur d'un objet ; des ondes acoustiques émises par l'objet en réponse à l'impulsion lumineuse sont détectées par un transducteur. L'image de la zone prédéterminée à l'intérieur de l'objet est générée en fonction d'un signal généré par le transducteur, le signal étant représentatif des ondes acoustiques. A 584 nm, il est possible d'imager le réseau sanguin. L'utilisation d'une longueur d'onde différente dans le proche infrarouge, permet de distinguer l'oxy de la

désoxyhémoglobine. A partir des images acquises à différentes longueurs d'onde une carte de SO_2 peut être obtenue (Figure 2.1).

La TAP est une technique non invasive qui a déjà été utilisée sur le petit animal (Wang et al., 2003) et sur l'homme (Zhang et al., 2006; Manohar et al., 2007) pour étudier le réseau vasculaire. En raison d'un temps de mesure important et d'une faible profondeur (1mm) de pénétration cette technique reste très peu utilisée.

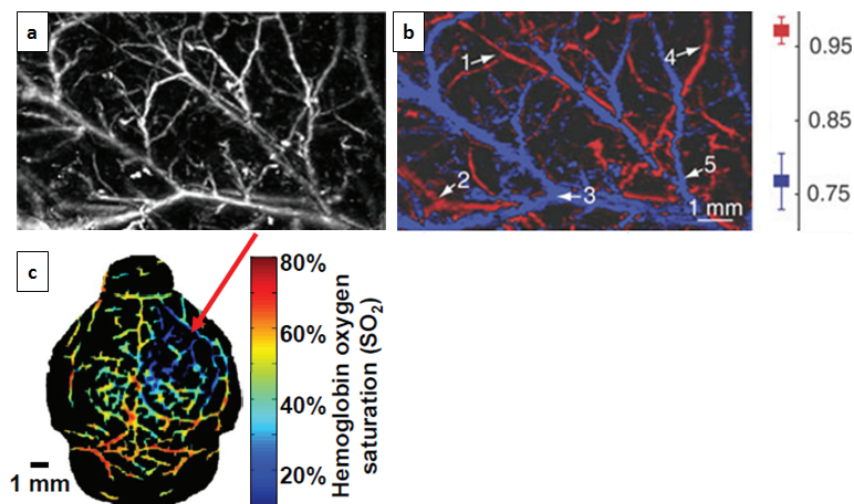


Figure 2.1 a. Acquisition anatomique réalisée à une longueur d'onde de 584 nm. b. Carte de SO_2 avec en rouge les artérioles et en bleu les veinules (d'après Zhang et al., 2006). Carte de SO_2 obtenue sur un cerveau de rat porteur d'une tumeur en hypoxie (flèche rouge) (Extrait de Li et al., 2006).

2.1.2 Spectroscopie proche infra-rouge

La spectroscopie proche infrarouge ou NIRS (Near-InfraRed Spectroscopy) est une technique non invasive qui permet d'accéder aux variations des concentrations cérébrales en oxyhémoglobine, désoxyhémoglobine et hémoglobine totale (Pollard et al., 1996). Cette technique repose sur le fait que l'oxy et la désoxyhémoglobine ont des spectres d'absorptions différents dans la gamme de l'infrarouge (650-1000 nm). A partir des appareils les plus complets, une cartographie de l'oxygénation cérébrale est possible. Certains de ces appareils sont également compatibles avec le champ magnétique créé par un IRM. Il est alors possible de corrélérer directement les mesures obtenues par NIRS et par IRM.

Cette technique est non invasive puisqu'elle nécessite seulement l'installation de capteurs à fibres optiques (optodes) sur le cuir chevelu et le front. Le nombre de canaux

d'émission/réception dépend de l'étendue de la région à étudier. Ainsi la couverture de l'ensemble de l'encéphale est possible mais comme la durée d'examen dépend de l'installation du nombre de capteurs, généralement, seules les régions frontales et/ou du cortex moteurs sont étudiées. En effet, le temps de préparation pour cet examen reste important, ceci étant dû à l'installation des capteurs sur le cuir chevelu selon un modèle de positionnement équivalent au système 10-20 utilisé en électro-encéphalographie (EEG).

De part son caractère non-invasif et sa faible sensibilité au mouvement, la spectroscopie proche infra rouge est très utilisée chez l'enfant (Chakravarti et al., 2008). La NIRS a été utilisée dans de nombreuses études ; que ce soit dans le cadre de pathologies vasculaires (Orihashi et al., 2004) ou tumorales (Asgari et al., 2003), mais également en comparaison à de l'imagerie fonctionnelle (Kato et al., 2002). Cette technique est très sensible aux variations d'oxygénation, cependant elle souffre d'un manque de résolution spatiale contrairement à l'imagerie par résonance magnétique. De plus, du fait d'une faible distance de pénétration (<2 cm) les structures cérébrales profondes ne sont pas accessibles. On n'a donc pas accès à une mesure tissulaire pure avec cette technique.

L'implantation de ce type d'appareil est de plus en plus répandue et le nombre de publications faisant référence à cette technique ne cesse d'augmenter.

Ces études illustrent donc l'importance de l'intérêt suscité par la mesure de l'oxygénation cérébrale dans le domaine des neurosciences. Réaliser et évaluer cette mesure en IRM constitue l'objectif principal de cette thèse.

2.1.3 Imagerie par résonance magnétique

Depuis la découverte de l'IRM et son utilisation en routine clinique, de nombreuses études ont essayé d'accéder à une valeur d'oxygénation cérébrale. Les premières observations ont tout d'abord montré une relation entre la relaxation transverse mesurée en IRM et l'oxygénation cérébrale (Thulborn et al., 1982 ; Brooks et al., 1987; Bryant et al., 1990 ; Gomori et al., 1987 ; Gillis et al., 1995 ; Meyer et al., 1995). Puis des travaux complémentaires ont été menés, et il a été suggéré de mesurer la saturation en oxygène de l'hémoglobine (SO₂) à partir du signal intravasculaire en T₂ (Wright et al., 1991; Foltz et al. 1999), T₂* (Lai et al., 1993; Chien et al., 1994 ; Lin et al. 1999) ou de la phase du signal IRM (Haacke et al., 1997; Hoogenraad et al., 1998).

En parallèle à ce type d'approche, la mesure de l'oxygénation cérébrale en IRM a été rendue possible au travers de l'IRM BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) (Ogawa et al. 1990). Cette découverte en 1990 par Ogawa a permis des avancées majeures particulièrement dans le domaine de l'IRM fonctionnelle (IRMf). Le principe du contraste BOLD peut être résumé ainsi. Au départ d'une activation cérébrale, la $CMRO_2$ et la dHb augmentent ce qui entraîne une diminution de l'effet BOLD (initial dip). Puis le couplage neurovasculaire entraîne dans un deuxième temps une augmentation du débit sanguin cérébral. Cette augmentation de débit dans la zone activée est possible grâce à la dilatation des vaisseaux sanguins. Ceci entraîne une augmentation de la concentration en oxyhémoglobine (dHb diminue) dans le sang car l'apport en HbO_2 est supérieur aux besoins. La désoxyhémoglobine est paramagnétique, elle entraîne donc une chute du signal en pondération T_2 et T_2^* . Cette concentration en désoxyhémoglobine est plus faible par rapport à l'état de repos, par conséquent une augmentation du signal peut être observée dans la région activée. Quelques secondes après l'effet BOLD proprement dit, une augmentation de la dHb provoquée par une augmentation du CBV est observée (undershoot). Avec cette technique, on obtient donc des cartes d'activations représentant des variations d'oxygénation cérébrale.

L'IRMf donne donc accès à des valeurs relatives d'oxygénation selon un paradigme donné. Cependant, peu d'études ont été menées pour quantifier la StO_2 .

Susceptométrie

La mesure de SO_2 peut être accessible à partir de la différence de susceptibilité magnétique entre le sang présent dans la veine jugulaire et le tissu environnant (Fernández-Seara et al. 2006) (Figure 2.2).

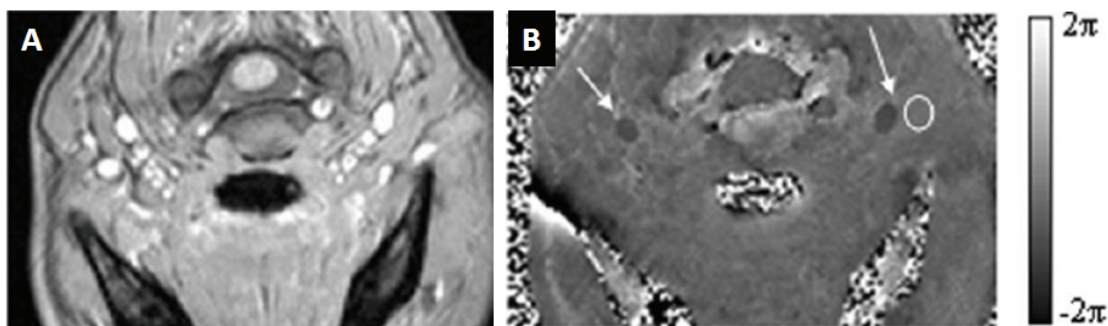


Figure 2.2 Imagerie en coupe du cou en écho de gradient en amplitude (A) et en différence de phase (B). Les veines jugulaires sont mises en évidence sur l'imagerie de phase. Le cercle blanc désigne la région utilisée pour mesurer la phase du tissu environnant.

Au niveau de la veine jugulaire, on parlera de saturation veineuse jugulaire en oxygène (SjO₂, jugular vein blood fractional oxygen saturation). Il est possible par l'intermédiaire des équations suivantes (équations 2.1 et 2.2) de remonter à des valeurs d'oxygénation.

$$\Delta\phi = \gamma(B_v - B_s)TE \quad (2.1) \quad |B_v - B_s| = \frac{1}{3}4\pi\Delta\chi_{do}Hct.(1 - S_jO_2)B_0 \quad (2.2)$$

La différence de phase est obtenue à partir de la première équation où B_v et B_s représentent respectivement le champ magnétique dans la veine et dans le tissu environnant. La deuxième équation relie la différence de phase à une valeur de SjO₂. Δ_{χ_{do}} représente la différence de susceptibilité magnétique entre le sang complètement déoxygéné et oxygéné, Hct le taux d'hématocrite et B₀ le champ magnétique principal.

TRUST

Une autre approche proposée consiste en une technique de spin labelling du côté veineux.

L'acquisition porte le nom de séquence TRUST (T₂ Relaxation Under Spin Tagging) (Lu et al., 2008). La soustraction issue de la différence contrôle-marquage contient seulement du sang veineux (Figure 2.3 A).

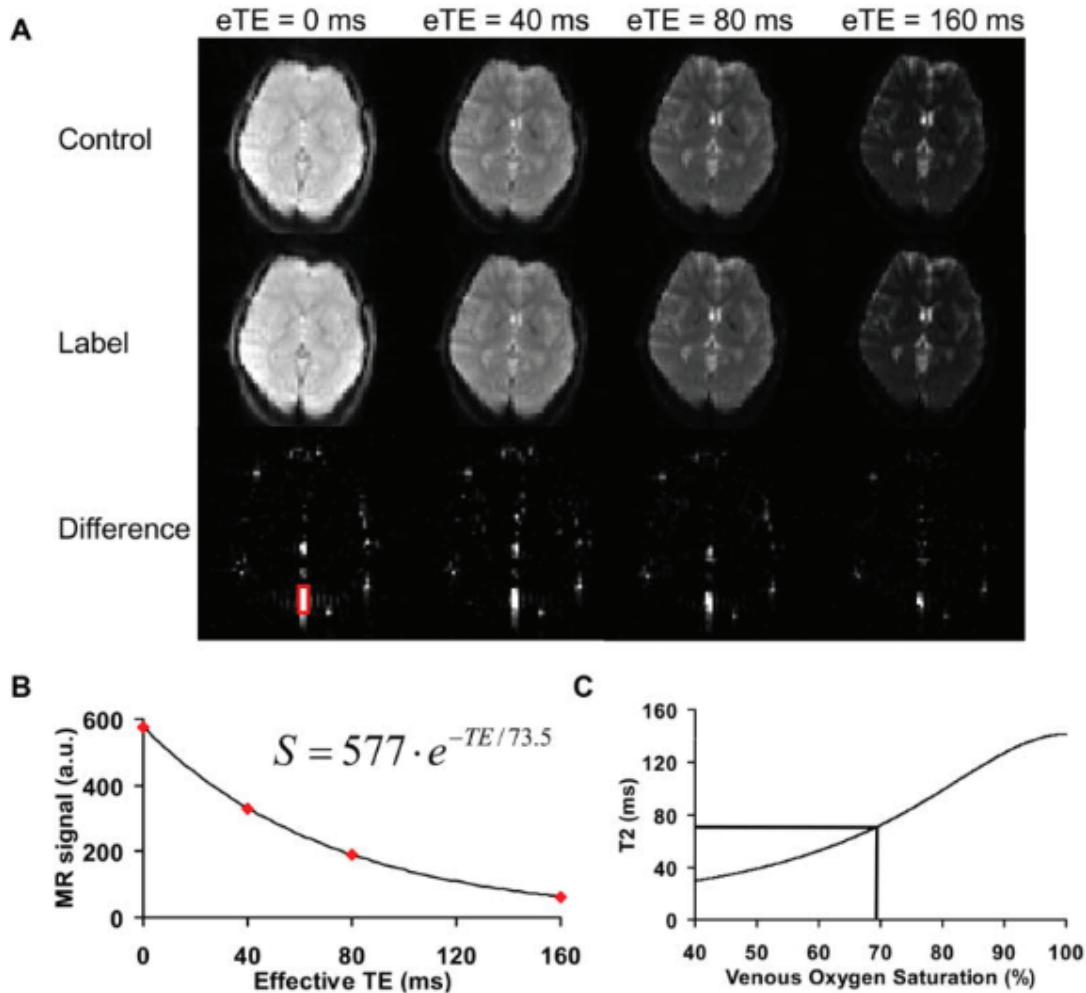


Figure 2.3 Exemple de données IRM TRUST A. Images IRM obtenues pour le control (1^{ère} ligne) et le marquage (2^{ème} ligne) à quatre TE effectif différents. B. Ajustement du signal issu de la différence control-marquage par une fonction monoexponentielle. C. Conversion de la mesure de T_2 en une valeur de SvO_2 .

Un ajustement du signal obtenu pour les différents temps d'écho (TE) permet d'accéder à une valeur de T_2 (Figure 2.3 B). Le temps de relaxation T_2 ainsi calculé est ensuite converti en SO_2 avec une méthode de calibration (Figure 2.3 C) (Silvennoinen et al., 2003; Zhao et al., 2007).

Les mesures de SO_2 obtenues par la méthode TRUST ou de susceptométrie sont des mesures locales. Elles s'effectuent respectivement au niveau du sinus sagittal supérieur et de la veine jugulaire.

QUIXOTIC

L'approche QUAntitative Imaging of eXtraction of Oxygen and TIssue Consumption (QUIXOTIC) repose sur la mesure du signal provenant du sang veineux post-capillaires.

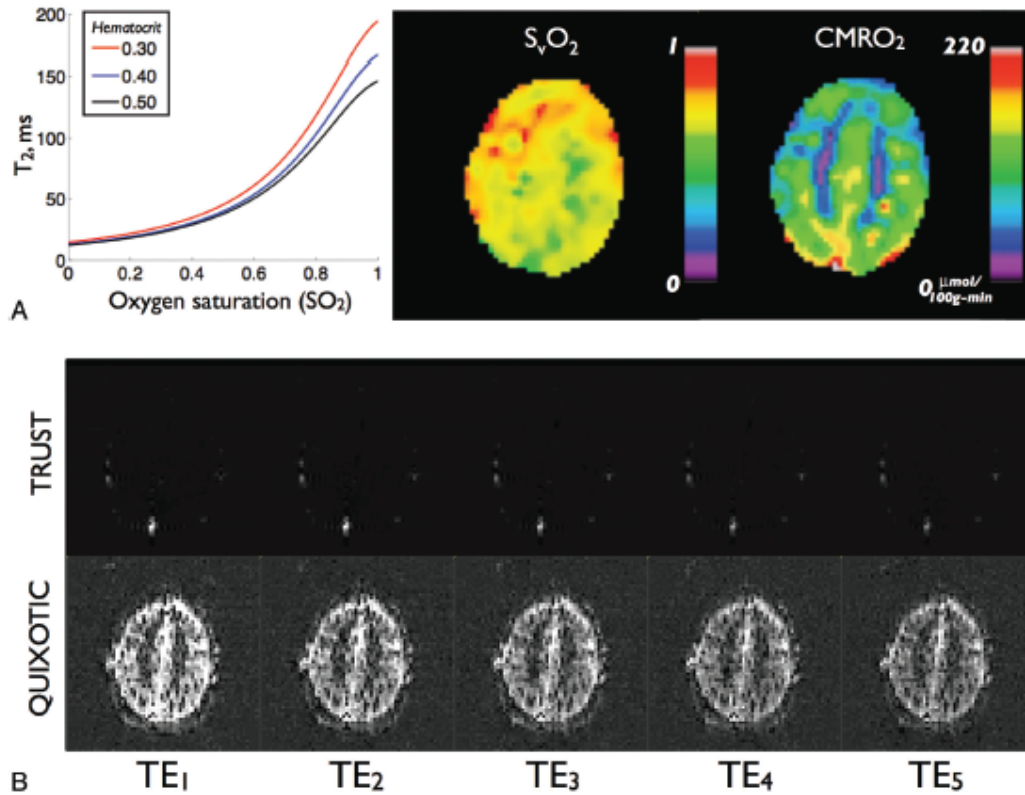


Figure 2.4 A. Courbe de calibration reliant la mesure de T_2 à la StO_2 pour différents taux d'hématocrite. B. Cartographies obtenues à différents TEs pour les méthodes TRUST et QUIXOTIC. (Extrait de Bolar et al., 2011).

Cette méthode utilise la technique de contrôle-marquage propre au marquage de spins artériels ; ainsi qu'une pondération sur la vitesse des spins en utilisant un module de sélection par la vitesse (VSSL, Velocity-selective spin labelling). En appliquant convenablement ces impulsions radiofréquences, il est possible de conserver le signal du sang veineux après la soustraction appliquée avec la technique de spin labelling. Le signal du tissu statique, du liquide céphalo-rachidien (LCR) et du sang non veineux est éliminé. Comme pour la technique TRUST, une acquisition à plusieurs temps d'écho est réalisée pour générer une cartographie T_2 . A partir de cette cartographie T_2 , les paramètres de StO_2 , OEF et $CMRO_2$ sont calculés (Figure 2.4). Pour obtenir une cartographie de $CMRO_2$, une séquence d'ASL classique permet de calculer le CBF et de résoudre l'équation 1.5.

qBOLD

En 2000, An et Lin (2000) ont été les premiers à obtenir des cartes d'oxygénation cérébrale en IRM (Figure 2.5) sur des volontaires sains.

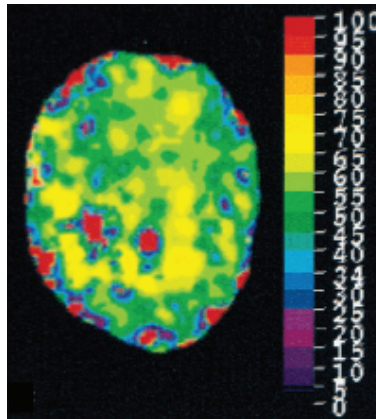


Figure 2.5 1^{ère} carte de SvO₂ obtenue en IRM (Extrait d'An et Lin 2000).

Ils utilisent un modèle mathématique qui décrit l'évolution temporelle du signal IRM pondéré en T_2^* dans un voxel contenant à la fois du tissu et un réseau vasculaire. Ce modèle fut proposé par Yablonskiy et al. (1994). He et Yablonskiy ont quelques années plus tard proposé une méthode pour accéder de manière quantitative à l'oxygénation cérébrale. Cette méthode fut nommée qBOLD (quantitative BOLD) (He et al., 2007).

Les détails concernant le modèle utilisé pendant ce travail de thèse pour mesurer la saturation tissulaire en oxygène sera exposé dans la deuxième partie de ce manuscrit (chapitre 5).

2.2 Mesure de la CMRO₂

Le deuxième paramètre auquel nous nous sommes intéressés tout au long de ce travail correspond à la quantité d'oxygène consommée par le parenchyme cérébral.

2.2.1 TEP ¹⁵O

La tomographie par émission de positons (TEP) reste pour l'heure la seule technique qui permette de mesurer de façon locale la consommation cérébrale d'oxygène (CMRO₂) (Ito et al., 2005) et de glucose (CMRGlu). L'inhalation continue de traces d'oxygène moléculaire marqué au ¹⁵O conduit au marquage in vivo de l'hémoglobine (Hb¹⁵O₂). Après transport aux tissus, le traceur est prélevé en proportion de la consommation d'oxygène. Le traceur est immédiatement utilisé dans la chaîne respiratoire pour la combustion aérobie du glucose, produisant de l'eau H₂¹⁵O en proportion de la consommation d'oxygène. Bien qu'elles soient assez proches, IRM et TEP présentent une différence : la TEP ne permet pas de séparer le

signal provenant des molécules $^{15}\text{O}_2$ liées à l'hémoglobine de celles présentes dans les molécules d'eau H_2^{15}O .

En 1980, Frackowiak réalisa la première étude sur l'homme (Frackowiak et al., 1980). La TEP a permis notamment de mettre en évidence des variations régionales de CMRO_2 (Ishii et al., 1996) et une variabilité inter sujets (Coles et al. 2005).

Bien que des améliorations techniques aient permis de réduire la dose inhalée d'oxygène marqué de 25% (Ibaraki et al., 2008), l'utilisation de la TEP reste modérée du fait de la difficulté d'approvisionnement en oxygène marqué par un cyclotron. Compte tenu de la faible période radioactive d'un tel élément ($T = 123$ secondes), de son coût et du peu d'installations de cyclotrons en France, cette technique reste peu accessible.

2.2.2 IRMf quantitative

L'IRMf quantitative permet d'estimer des variations de CMRO_2 . Cette technique nécessite une mesure à la fois du signal BOLD et du CBF. Un modèle reliant ces différents paramètres a été proposé par Davis et al. (1998) et Hoge et al. (1999) :

$$\frac{\Delta \text{CMRO}_2}{\text{CMRO}_2} = \frac{1 - \frac{\Delta \text{BOLD}}{M * \text{BOLD}_0}}{b * \frac{\text{CBF}}{\text{CBF}_0} - \frac{\alpha}{b}}$$

M représente le maximum théorique du signal BOLD. Ce maximum correspond au signal BOLD que l'on obtiendrait si toute la désoxyhémoglobine était éliminée du sang ; alpha est l'exposant de la relation de Grubb et al. (1974) qui relie CBF et CBV ; beta est l'exposant avec lequel la concentration veineuse en désoxyhémoglobine influe sur la relaxivité apparente.

Ce modèle nécessite une étape de calibration qui permet d'estimer l'amplitude maximale du changement du signal BOLD (paramètre M). Généralement, la calibration est réalisée en hypercapnie par inhalation de CO_2 . Ceci entraîne une vasodilatation cérébrale et par conséquent une augmentation de CBF sans modification de la consommation d'oxygène.

Plusieurs techniques sont utilisées pour induire une hypercapnie : respirer de l'air enrichi en CO_2 (Stefanovic et al., 2004), respirer un mélange CO_2/O_2 (Vesely et al., 2001) ou retenir sa respiration (apnée) (Thomason et al., 2007). Une technique de calibration en hyperoxie a également été proposée (Chiarelli et al., 2007). Pour des informations complémentaires sur ces techniques de calibration, le lecteur pourra se référer à la publication de Daniel Bulte et al. (2009).

La deuxième étape de cette approche consiste à mesurer les variations de signal BOLD et de CBF lors d'une modification de l'activité neuronale.

Cette méthode ne permet de mesurer que des variations de CMRO_2 . D'autres méthodes IRM existent pour accéder à une valeur quantitative de la consommation d'oxygène cérébrale.

2.2.3 IRM

A ce jour, on dénombre quatre approches IRM pour accéder à la CMRO_2 .

$\text{H}_2^{17}\text{O}_2$

Tout d'abord, la CMRO_2 peut être accessible en IRM par inhalation de $^{17}\text{O}_2$ (Hoffmann et al., 2011). Après phosphorylation oxydative on obtient de l'eau marqué $\text{H}_2^{17}\text{O}_2$. Les changements de concentration en eau marquée $\text{H}_2^{17}\text{O}_2$ permettent de remonter à une valeur de CMRO_2 (méthode directe) (Mellon et al., 2009). Une méthode indirecte (Ronen et al., 1998) consiste à corréler quantitativement la concentration d' $\text{H}_2^{17}\text{O}_2$ au temps de relaxation ; car ^{17}O entraîne une diminution du T_2 . Quelque soit la méthode utilisée, le CBF doit être mesuré par l'intermédiaire d'une injection IV d' $\text{H}_2^{17}\text{O}_2$. Cette technique reste pour l'heure en phase de développement. Pour plus d'informations, on pourra se référer à la revue de Xiao-Hong Zhu et al. (2005).

CMRO_2 TRUST

Comme nous l'avons vu précédemment, la SO_2 locale peut être obtenue à partir d'une séquence de type TRUST (cf. section 2.1.3). L'estimation du CBF est accessible au travers d'une séquence en contraste de phase (Haacke et al., 1999). A partir de ces données, le principe de Fick utilisé par Kety et al. (1948), permet d'obtenir une mesure quantitative de CMRO_2 (Xu et al., 2009).

CMRO_2 QUIXOTIC (Cf partie 2.1.3)

CMRO_2 et susceptométrie

Avec cette technique, le CBF est également calculé à partir d'une séquence en contraste de phase (Haacke et al., 1999). Le paramètre de SO_2 utilisé est la SjO_2 obtenue à partir d'une

séquence mesurant la différence de susceptibilité magnétique (cf. section 2.1.3). A partir de ces deux paramètres (CBF et SjO_2), $CMRO_2$ est calculé (Jain et al., 2010).

Les techniques TRUST et de susceptométrie permettent d'obtenir des valeurs globales de $CMRO_2$. Aucune cartographie n'est disponible avec ces techniques.

$CMRO_2$ ASL - qBOLD

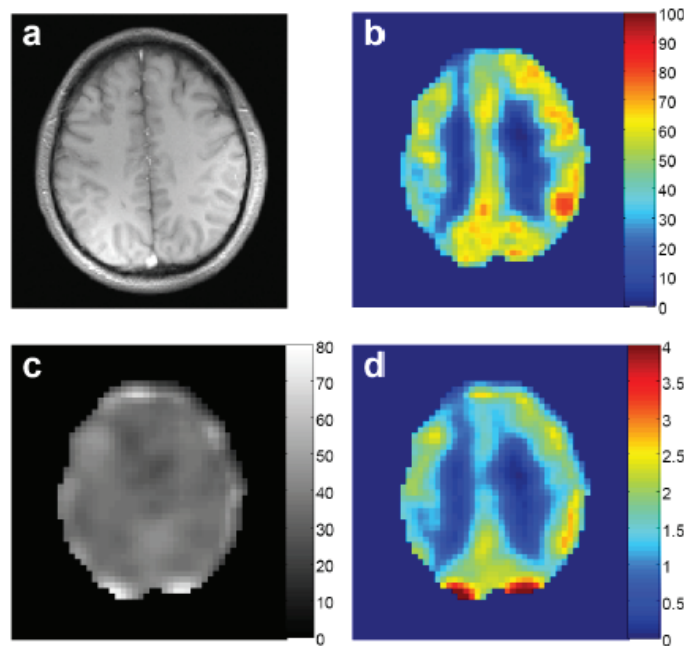


Figure 2.6 Acquisition anatomique T_1 (a). Cartes de CBF (ml/100g/min) (b), d'OEF (%) (c), de $CMRO_2$ ($\mu\text{mol/g/min}$) (d). (Extrait de Yablonskiy et al., 2011).

Récemment, He et Yablonskiy ont proposé une nouvelle approche pour quantifier la quantité d'oxygène consommée par le parenchyme cérébral (Yablonskiy et al., 2011). Cette méthode combine le modèle qBOLD (cf. section 2.1.3) à une séquence ASL de type QUIPSS II (Figure 2.6).

Pour de plus amples informations sur les différentes méthodes d'imagerie proposées pour cartographier l'oxygénation cérébrale, le lecteur pourra se référer à la revue de Christen et al (2013).

Chapitre 3

Altération de l'oxygénation en condition pathologique

Un bon nombre de pathologies présente des modifications de l'oxygénation des tissus (Edvinsson & Krause, 2002). Ce bref chapitre rappelle l'intérêt de l'étude de l'oxygénation dans un contexte clinique. Quelques unes de ces pathologies ont pu être étudiées dans ce travail de thèse.

3.1 Pathologies vasculaires

Un accident vasculaire cérébral (AVC) est un déficit neurologique soudain d'origine vasculaire. 120 000 nouveaux cas sont recensés chaque année en France. 80% des AVC sont d'origine ischémique, 20% d'origine hémorragique. L'AVC est la 3ème cause de décès et la première cause de handicap physique chez l'adulte.

Parmi les principaux symptômes, on retrouve la perte de motricité, la perte de sensibilité, des troubles de la vision ou encore des troubles du langage. Lorsque les symptômes disparaissent en quelques heures, on parle d'accident ischémique transitoire (AIT). La prise en charge de l'AVC d'origine ischémique dans la phase aiguë (moins de 4 heures 30 minutes) comprend essentiellement un traitement par voie intra veineuse : la thrombolyse. Bien que des effets secondaires tels qu'une hémorragie peuvent apparaître avec ce type de traitement, celui-ci permet une récupération complète plus fréquente et diminue la mortalité. Toutefois, le pronostic à moyen et à long terme dépend essentiellement du degré de l'atteinte.

En clinique, les paramètres hémodynamiques (CBV, CBF, MTT) sont étudiés en IRM pour évaluer l'étendue de la souffrance tissulaire.

La diminution de l'apport en oxygène lors d'une ischémie est un processus bien connu (Heiss et al., 1983 ; Jones et al., 1981). Certains auteurs ont étudié à la fois les paramètres hémodynamiques et les paramètres liés à l'oxygénation cérébrale afin de mieux comprendre leurs interactions.

Lee et al. (2003) et Touzani et al. (1997) ont montré qu'il existe un seuil de consommation en oxygène ($CMRO_2$) en dessous duquel le tissu évolue systématiquement vers l'infarctus. Evaluer le risque de récurrence d'AVC chez des patients présentant des troubles de perfusion peut être envisagé. En effet, il a été montré sur une population de patients que le risque de récurrence d'AVC était plus important lorsque l'OEF mesurée était élevée (Yamauchi et al., 1996).

Accéder aux paramètres d'oxygénation dans ce contexte semble donc indispensable pour améliorer la compréhension des phénomènes d'autorégulation (Derdeyn et al., 2002), évaluer la pénombre et guider la prise en charge du patient.

3.2 Pathologies tumorales

En France, l'incidence des tumeurs cérébrales primitives est estimée de 10 à 15 cas/100.000 habitants/an et la prévalence de 60/100 000 habitants. 4000 à 5000 nouveaux cas par an sont diagnostiqués.

On distingue deux grands types de tumeurs primitives intracrâniennes : les tumeurs intra-axiales et extra-axiales.

Les tumeurs extra-axiales siègent en dehors du système nerveux central et deux variétés histologiques dominant par leur fréquence : les neurinomes de l'acoustique et les méningiomes. Ces tumeurs sont généralement dites bénignes et leurs traitements reposent sur une excision chirurgicale. L'oxygénation de ces tumeurs n'a pas été étudiée dans ce travail.

Parmi, les tumeurs intra-axiales primitives, les plus fréquentes sont les gliomes : tumeurs développées au dépend du tissu de soutien ou glie. On distingue en général deux principaux types de cellules gliales : la macroglie (astrocytes, oligodendrocytes) et la microglie (constituée de macrophages).

Les gliomes peuvent être bénins de grade I, prémalins de grade II ou bas grade, malins de grade III et enfin très malins de grade IV. Le glioblastome multiforme est la forme la plus grave, le grade IV. On les classe également en fonction de la nature des cellules malades. La majorité des gliomes sont des astrocytomes, ils affectent les astrocytes. Les astrocytomes

peuvent prendre tous les grades de I à IV. Puis on trouve les oligodendrogliomes qui affectent les oligodendrocytes et sont fréquemment responsables d'épilepsies.

On sait peu de choses sur les causes des tumeurs primitives du cerveau.

Dans le cas des tumeurs cérébrales, lorsque les cellules sont en hypoxie (manque d'oxygène) un facteur protéique se met en marche et développe une néo-vascularisation ce qui facilite une croissance tumorale. Parmi les stratégies thérapeutiques mises en place, certaines consistent soit à augmenter l'apport en oxygène pour augmenter l'efficacité de la radiothérapie soit au contraire à asphyxier la tumeur avec des traitements antiangiogéniques.

L'efficacité de ces traitements pourrait être évaluée grâce à une mesure de l'oxygénation cérébrale.

3.3 Pathologies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont caractérisées par une affection du fonctionnement du système nerveux de façon progressive au cours de son évolution. Le processus consiste en une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses.

3.3.1 Parkinson

En France, la maladie de Parkinson touche près de 100 000 personnes. On dénombre 8000 nouveaux cas par an. Cette maladie débute généralement entre 55 et 65 ans, mais 5 à 10% des patients sont atteints entre 30 et 55ans. Cette affection se traduit par une atteinte des noyaux gris centraux (ganglion de la base). La lésion responsable est un processus dégénératif affectant les neurones dopaminergiques mésencéphaliques de la substance noire compacte (SNc) (Figure 3.1). L'origine de la maladie est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux.

Sur le plan clinique, la maladie de Parkinson comporte une triade associant :

- le tremblement des membres au repos
- la rigidité musculaire
- l'akinésie ou bradykinésie (lenteur des mouvements)

D'autres symptômes peuvent apparaître plus ou moins précocement : dépression, hypersalivation, trouble de la déglutition, altération de l'odorat, démence.

Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie. A ce jour, le traitement symptomatique a pour but de corriger les symptômes du patient, principalement ses symptômes moteurs. La L-DOPA, précurseur de la dopamine, est le traitement de référence.

Classiquement, l'évolution de la maladie peut être décrite en trois étapes :

- La "lune de miel" qui est une période correspondant à une efficacité maximale du traitement. Cette période varie de 3 à 8 ans.
- Apparition d'akinésie et de dyskinésies qui affectent 60% des patients après 6 ans de traitement.
- La 3ème période correspond à la perte d'efficacité de la L-DOPA.

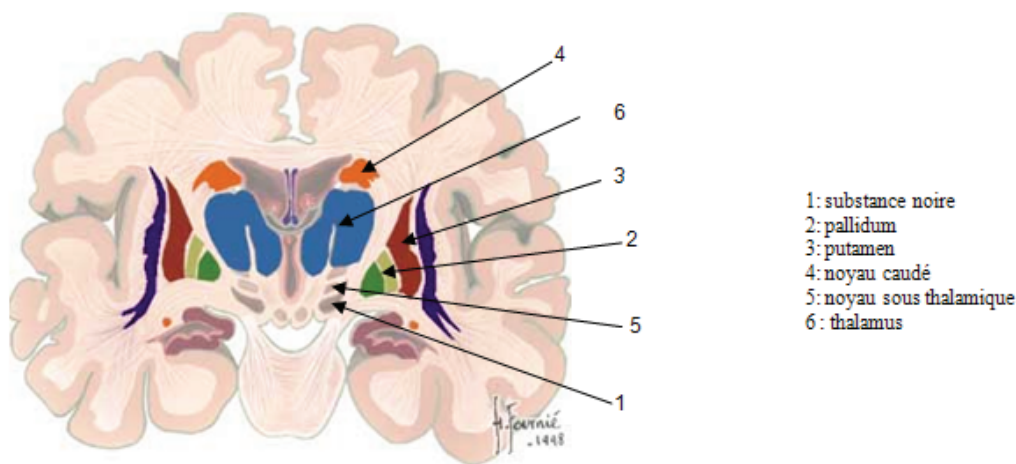


Figure 3.1 Organisation anatomique des noyaux gris.

Il semblerait qu'il existe une altération de la consommation en oxygène ($CMRO_2$) dans de nombreuses pathologies neurodégénératives tel que Huntington (Leenders et al. 1986), la paralysie supranucléaire progressive (PSP) (Santens et al., 1997) mais également Parkinson (Tanaka et al. 1997).

En effet, Tanaka et al. (1997) ont montré que le CBF et le $CMRO_2$ au niveau des noyaux caudés et putamens étaient significativement plus élevés du côté controlatéral chez des patients Parkinsoniens présentant des symptômes asymétriques. Une diminution significative de CBF et de $CMRO_2$ dans le cortex frontal a également pu être observée en tomographie par émission de positons (Kitamura et al., 1988). Toutefois, il n'y a pas d'anomalie de la VRC (Krainik et al., 2013).

3.3.2 Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire. Elle fut initialement décrite par le médecin allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915). Le diagnostic de la maladie repose essentiellement sur des tests neuropsychologiques et sur la mise en évidence d'une atrophie corticale qui touche d'abord le lobe temporal interne et notamment l'hippocampe.

A ce jour, il n'existe aucun traitement efficace contre la progression de la maladie. La principale piste de recherche vise à s'attaquer aux plaques amyloïdes qui se forment entre les neurones au cours de la maladie et aux agrégats de protéines tau formant les dégénérescences neurofibrillaires à l'intérieur des neurones (Figure 3.2). La protéine tau assure la cohésion des microtubules du cytosquelette de nos cellules nerveuses. Dans la cas d'un processus neurodégénératif, on observe que cette cohésion n'est plus assurée ; il se forme des amas de protéines tau.

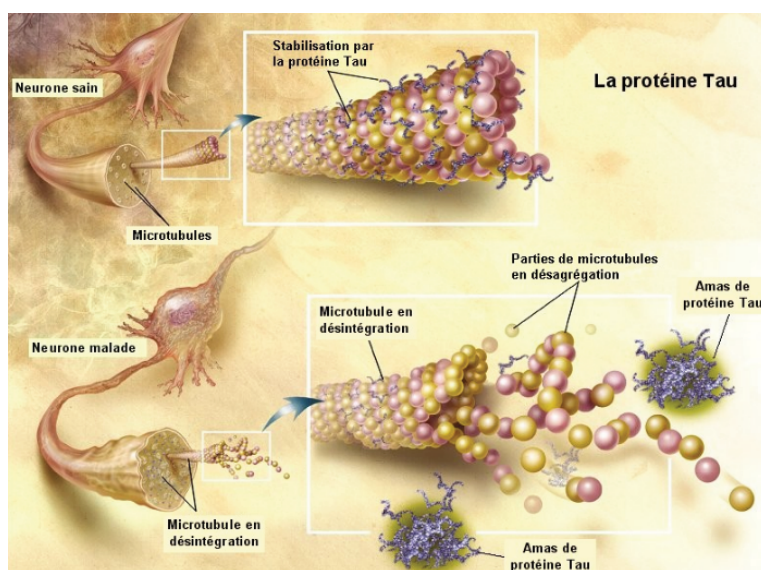


Figure 3.2 Association de la protéine tau aux microtubules.

Les causes de cette pathologie restent encore inconnues, cependant on suppose que les facteurs génétiques et environnementaux contribuent à son apparition et à son développement. Certaines études suggèrent que les vaisseaux sanguins sont également atteints (Iadecola et al., 2004 ; Iadecola et al., 2005), entraînant une altération de l'apport en nutriments (oxygène, glucose) aux neurones actifs et une modification de la clairance du peptide bêta-amyloïde. De plus des dysrégulations de la vascularisation cérébrale semblent apparaître dans un contexte de maladie d'Alzheimer (Johnson et al., 2005 ; Cantin et al., 2011).

Fukuyama et al. (1994) montra que le rapport $CMRO_2/CMRGlu$ (Cerebral Metabolic Rate for Glucose) était plus élevé au niveau temporo-parietal chez les patients Alzheimer par rapport à un groupe contrôle. Ces résultats suggèrent qu'il existe une augmentation d'OEF dans la région temporo-pariétal chez des patients Alzheimer. Ishii et al. (1996) quant à lui, suggéra que les cortex visuel et sensorimoteur étaient plus résistants aux phénomènes de dégénérescence observé dans la maladie d'Alzheimer.

3.4 Conséquences de l'hypoxie

Les pathologies décrites précédemment présentent des modifications de l'oxygénation dans certaines régions du parenchyme cérébral. Bien souvent, on retrouve dans ces régions des zones hypoxiques.

3.4.1 Définition

Le terme d'hypoxie s'applique à toute diminution de concentration en oxygène, qu'elle soit constatée au niveau des gaz inspirés, du sang, ou du tissu. Cependant, on tend à réserver ce terme au manque d'oxygène tissulaire.

L'hypoxie résulte donc d'un déséquilibre entre apport et demande en oxygène. Les causes de ce déséquilibre sont multiples. On distingue l'hypoxie hypoxémique (due à une baisse de la PO_2), l'hypoxie anémique (due à une baisse de la quantité d'hémoglobine fonctionnelle en circulation), l'hypoxie stagnante (due à une diminution du débit sanguin) et l'hypoxie histotoxique (due à une incapacité des tissus à utiliser l'oxygène qui leur est fourni).

En dessous d'une PO_2 critique comprise entre 1 et 10 mmHg, l'absence d'oxygène tissulaire empêche les réactions de la chaîne mitochondriale de la respiration et les phosphorylations oxydatives normalement engendrées par le cycle de Krebs.

3.4.2 Hypoxie et tumeurs

La formation de zones hypoxiques dans le cas des tumeurs cérébrales peut s'expliquer de plusieurs manières. En proliférant, les cellules tumorales vont s'éloigner des vaisseaux ou capillaires, qui délivrent l'oxygène aux tissus (Figure 3.3). Cet éloignement entraîne une diminution de la concentration en oxygène favorisant ainsi la formation de régions hypoxiques. Les cellules cancéreuses ont un fort pouvoir de multiplication. Les cellules tumorales qui se développent dans ces zones où la pression partielle en oxygène est faible

vont stimuler leur propre néoangiogénèse. Cette néovascularisation est rendue possible par la sécrétion de facteur protéique nommé VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

VEGF agit essentiellement sur les cellules de l'endothélium vasculaire. en stimulant la prolifération et la migration des cellules endothéliales en direction du foyer tumoral (Ferrara et al., 2002). VEGF augmente la perméabilité microvasculaire, rendant les nouveaux vaisseaux non fonctionnels. L'hypoxie peut être générée par la formation de nouveaux vaisseaux ou capillaires anormaux. En effet, la néovascularisation peut donner naissance à des vaisseaux trop petits ou présentant des occlusions ou shunts artérioveineux (Evan et al., 2007). L'apport en oxygène sera par conséquent insuffisant, ce qui induira la formation de nouvelles zones hypoxiques. On distinguera deux grands types d'hypoxie : l'hypoxie aiguë et l'hypoxie chronique.

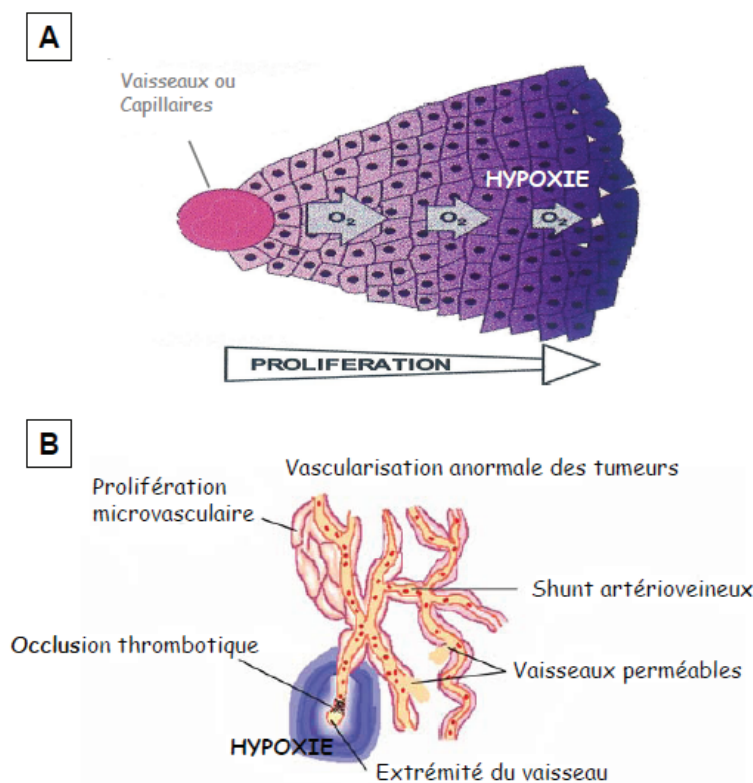


Figure 3.3 L'hypoxie au sein des tumeurs. A. L'éloignement des cellules des vaisseaux entraîne une diminution de la concentration en oxygène générant ainsi des zones d'hypoxie. B. La vascularisation anormale des tumeurs entraîne une insuffisance dans l'apport en oxygène générant de nouvelles zones hypoxiques (Extrait de Kaur et al., 2005).

L'hypoxie aiguë se caractérise par une exposition des tissus à une faible concentration en oxygène pendant un temps relativement court (quelques heures). Au delà de ce temps, on parlera d'hypoxie chronique. La diminution intratumorale de la concentration en oxygène est largement associée à une diminution de l'efficacité des traitements anti-cancéreux (Kaur et al., 2005). Ceci démontre donc l'intérêt d'étudier l'hypoxie pour améliorer la réponse aux traitements.

3.4.3 Facteurs inductibles par l'hypoxie

Un facteur de transcription est une protéine nécessaire à l'initiation ou à la régulation de la transcription. Ils contrôlent la réponse et l'adaptation des cellules à l'hypoxie.

Parmi ces facteurs activés en situation d'hypoxie, on retrouve la protéine liant l'élément de réponse à l'AMP cyclique (CREB), l'Activator Protein-1 (AP-1), le facteur-KB nucléaire (NFkb) et la protéine Early Growth Response-1 (Egr-1).

Le facteur de transcription inductible par l'hypoxie ou Hypoxia inductible Factor 1 (HIF-1) est le régulateur le plus important. Ce facteur de transcription fut identifié en 1992 par Gregg Semenza comme régulateur de l'expression de l'EPO en réponse à une faible concentration en oxygène (Semenza et al., 1992). Plus d'une centaine de gènes ont été identifiés comme cible de HIF-1. Ces gènes sont impliqués dans les processus de glycolyse, d'angiogénèse, de prolifération et de survie, et de régulation du pH.

HIF émerge donc comme un régulateur des processus adaptatifs qui peuvent aider les cellules tumorales à proliférer, survivre et migrer.

Chapitre 4

Problématique et objectif de l'étude

Financé par un contrat CIFRE en partenariat avec la société Philips®, et à sa demande, un travail sur l'intérêt de la double émission RF en neuroradiologie a été réalisé en début de thèse. Ainsi, nous avons pu montrer qu'avec la double émission la durée des acquisitions des examens médullo-rachidiens était réduite d'environ 40% tout en améliorant la qualité des images dans les régions présentant un fort impact des effets diélectriques. Ce travail ne sera pas présenté dans ce manuscrit car en dehors de la thématique principale de recherche. Cependant, l'article faisant référence à ce travail sera disponible en annexe du manuscrit (Annexe 1).

La problématique de cette thèse s'inscrit dans un cadre plus général d'étude de la microvascularisation et plus précisément de l'oxygénation cérébrale en condition normale et pathologique. L'objectif de ce travail a consisté en la mise en place et l'évaluation d'une méthode de mesure de l'oxygénation cérébrale par IRM.

Dans un premier temps, nous avons adapté à l'homme des outils précédemment développés par Thomas Christen (doctorant équipe 5, 2006-2009) sur le modèle animal. Le travail a consisté essentiellement à la mise au point de séquences IRM et au développement d'une application logicielle codée en Matlab. Ce logiciel a pu être interfacé sur les consoles de post-traitement Philips et vient compléter ceux déjà disponibles en routine clinique pour l'étude de la perfusion cérébrale (chapitre 5). Un travail de simulation ainsi que les modifications apportées au modèle original afin de mieux comprendre la présence de valeurs non physiologiques seront présentés dans cette partie (chapitre 6).

L'approche méthodologique utilisée pendant cette thèse a été mise au point sur le rat et évalué en condition normale et pathologique. Les travaux sur l'homme constituent la partie centrale

de notre étude. Toutefois, il nous a semblé intéressant d'évaluer l'applicabilité de notre modèle sur une autre espèce. En effet, nous avons observé dès nos premiers tests chez l'homme des valeurs non physiologique d'oxygénation dans la substance blanche. Afin de mieux comprendre le comportement de notre modèle dans la substance blanche, le primate représente un modèle intéressant puisqu'il représente le seul modèle animal à disposition dans l'institut avec une quantité suffisante de substance blanche (chapitre 7). De plus, l'oxygénation cérébrale varie en fonction de l'espèce; nous pourrions donc au sein de l'équipe comparer les variations inter-espèces et évaluer la sensibilité de notre modèle au type de parenchyme étudié.

En parallèle, nous avons décidé d'évaluer notre mesure à la fois sur des sujets sains et sur des patients présentant une pathologie de type vasculaire ou tumorale.

L'étude sur sujets sains devait comprendre une comparaison entre notre approche multiparamétrique qBOLD (mqBOLD), la technique TRUST et la spectroscopie proche infrarouge. L'utilisation d'une séquence IRM particulière de marquage de spins au niveau veineux (TRUST) et d'une technique proche infrarouge (NIRS) nous auraient permis de corréliser notre méthode IRM avec d'autres techniques. Par ailleurs, nous souhaitions tester la sensibilité de notre méthode sous différentes conditions respiratoires en modulant soit la fraction d'oxygène inspirée (FiO_2) soit la capnie. Alors que plusieurs études analogues sur sujets sains et sur patients avaient été réalisées dans le laboratoire, le protocole soumis pour réaliser ces expériences sur sujets sains n'a malheureusement pas pu être validé par un CPP (Comité de Protection des Personnes) en raison d'un refus de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) concernant l'utilisation de challenges gazeux sur sujets sains dans un contexte particulier survenu à la suite de l'affaire dite du « Médiateur ». Pourtant aucun effet indésirable grave n'est survenu dans notre expérience lors de l'utilisation de mélange gazeux (Jiang et al., 2010 ; Cantin et al. 2011 ; Attye et al., 2013 ; Krainik et al., 2013).

Pour évaluer la sensibilité de notre mesure à l'hypoxie, nous avons choisi d'évaluer le potentiel clinique de notre méthode sur des patients présentant un accident vasculaire cérébral en phase aiguë (chapitre 8). Ceci nous a permis d'adapter nos protocoles aux contraintes cliniques (prise en charge du patient, temps d'acquisition ...) en se plaçant dans les conditions difficiles de l'imagerie en urgence afin de démontrer la faisabilité de notre approche dans un environnement clinique.

La comparaison de notre approche avec une autre technique nous paraissait être un point très important dans notre processus de validation de l'oxygénation chez l'homme. Malheureusement, faute d'accord sur sujet sain, il nous était impossible dans les délais impartis pour ce travail de thèse de comparer notre méthode à une autre modalité. En revanche, nous avons pu évaluer la relation entre notre méthode et la VRC dans le contexte particulier des sténoses artérielles intracrâniennes sévères (SAIS). L'étude de la vasoréactivité cérébrale est une technique intéressante dans l'étude des sténoses artérielles intracrâniennes aussi bien dans l'évaluation du traitement chirurgical que dans la sélection des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement endovasculaire (cf 1.5.2). C'est donc tout naturellement que nous avons recherché à établir une corrélation entre l'étude du métabolisme et de la vasoréactivité cérébrale chez ce type de patients (chapitre 9).

Conjointement aux travaux décrits ci-dessus, une étude a permis d'étudier l'oxygénation cérébrale dans un contexte de pathologies tumorales (chapitre 10). L'oxygénation tumorale conditionne la réponse à certains traitements, il était donc important de démontrer l'intérêt de notre technique pour le grading tumoral et l'évaluation de la réponse thérapeutique à un traitement.

Les références précédemment citées dans la première partie du manuscrit illustrent bien l'importance de l'intérêt suscité par la mesure de l'oxygénation cérébrale dans le domaine des neurosciences. Réaliser et évaluer l'intérêt de cette mesure en IRM dans un environnement clinique constitue l'objectif principal de ce travail de thèse.

Deuxième partie

Présentation d'une nouvelle approche multiparamétrique

Chapitre 5

L'approche multiparamétrique qBOLD

Avec les avancées technologiques en termes d'imagerie rapide et la mise en évidence de l'effet BOLD par Ogawa et al. (1993), l'IRM est une technique d'imagerie de choix pour étudier l'oxygénation cérébrale et ses mécanismes physiopathologiques.

On présente dans ce chapitre la construction du protocole utilisée pour les études cliniques et pré-cliniques.

5.1 Quantification de l'effet BOLD

En IRM, le signal mesuré est sensible à trois types d'inhomogénéités (Yablonskiy et al., 1998):

- macroscopique (supérieur à la taille du voxel) : ces inhomogénéités sont dues aux imperfections du champ magnétique, aux interfaces air-tissu mais également à un problème de shimming. Ces inhomogénéités entraînent une perte précoce du signal en écho de gradient, et à des distorsions en écho de gradient et écho de spin.
- microscopique (de l'ordre de l'atome ou de la molécule) : conduit à un déphasage irréversible et caractérise la relaxation T_2 .
- mesoscopique (intermédiaire entre micro et macroscopique) : le réseau vasculaire qui contient de la dhb crée des inhomogénéités. Ces inhomogénéités sont notamment responsables du contraste BOLD.

Il a été montré que lorsque la concentration en Hb augmentait, on observait une décroissance du signal T_2 et T_2^* plus rapide. Sur le modèle animal, plusieurs auteurs ont montré que cet effet BOLD pouvait être utilisé pour étudier les changements de saturation en oxygène dans

des conditions physiopathologiques tel que l'hypoxie (Turner et al., 1991; Prielmeier et al., 1994 ; Rostrup et al., 1995), hyper et hypocapnie (Jezzard et al., 1994; Lin et al., 1999) ou ischémie (De Crespigny et al., 1992; Ono et al., 1997). Tous ces auteurs ont réalisé des mesures relatives de StO_2 et peu se sont intéressés à obtenir une mesure quantitative de StO_2 avec l'effet BOLD. Certains ont réalisé des mesures in vivo mais uniquement sur des gros vaisseaux. D'autres auteurs ont proposé des modèles théoriques décrivant le comportement du signal RMN en présence d'inhomogénéités dues à la déoxyhémoglobine ou à la présence d'un agent de contraste (Muller et al., 1991; Kennan et al., 1994 ; Stables et al., 1998).

L'ensemble de ces modèles qui essaient de quantifier l'effet BOLD reposent sur les travaux de Yablonskiy (1994) sur la modélisation des vaisseaux sanguins par des cylindres droits qui permet d'obtenir une équation analytique de l'évolution du signal RMN. Ces modèles peuvent être séparés en deux catégories : ceux qui considèrent le signal intravasculaire et ceux qui considèrent le signal extravasculaire. En pratique, ces approches ne sont pas utilisées.

Dans le modèle de van Zijl et al. (1998) seul le signal intravasculaire est considéré dans le calcul. La perte du signal due à la composante extravasculaire est ignorée. Le principal avantage de cette approche est qu'elle est insensible aux effets de susceptibilité magnétique ayant une origine autre que la déoxyhémoglobine. Cependant, le principal inconvénient, est que cette technique souffre d'un faible rapport signal sur bruit car elle repose sur le signal intravasculaire qui représente 2 à 5% du volume du voxel.

Yablonskiy et al. (1994) considère dans son modèle le milieu extravasculaire. Trois hypothèses sont proposés dans le modèle de Yablonskiy :

- Le voxel considéré contient des vaisseaux de petite taille orientés aléatoirement. Ceci peut expliquer des erreurs de quantification de StO_2 dans certains voxels contenant uniquement des gros vaisseaux.
- Bien que Hb intravasculaire affecte la relaxation transverse intra et extravasculaire, seule la contribution extravasculaire est prise en compte. Des erreurs d'estimation de StO_2 peuvent être causées par cela surtout lorsque le CBV est augmenté dans certaines conditions pathologiques. Cette méthode n'est pas appropriée pour des études d'IRMf car elle ne prend pas en compte le signal intravasculaire.
- La diffusion des protons est ignorée dans cette méthode ce qui pourrait également induire des erreurs dans la quantification de la StO_2 . Cependant, ces erreurs sont négligeables compte tenu de la faible valeur du CBV dans le voxel.

La méthode d'An et Lin (An et Lin, 2000) considère le tissu cérébral comme un seul et unique compartiment. Or, il a été démontré que le signal RMN est composé de plusieurs composantes qui doivent être prises en considération dans le calcul. Whittall et al, (1997) a identifié trois composants dans la substance blanche avec des temps de relaxation T_2 égal à 15, 77 et 250 msec pour respectivement une fraction volumique de 11%, 84% et 5%. Deux composantes ont été identifiées pour la substance grise ($T_2 = 15$ et 87 msec pour une fraction volumique égale à 5% et 95%).

5.2 Le modèle multiparamétrique qBOLD (mqBOLD)

La mesure de la saturation tissulaire en oxygène (StO_2) issue du modèle mqBOLD est une approche quantitative qui repose sur le signal BOLD. Le signal BOLD repose sur la différence de susceptibilité magnétique entre le sang totalement désoxygéné et le sang totalement oxygéné : $\Delta\chi_0$ ($\approx 0,264$ ppm). Le sang totalement oxygéné possède une susceptibilité magnétique quasi-identique à celle des tissus environnants, l'origine du signal BOLD provient donc de la différence de susceptibilité entre le sang totalement oxygéné et totalement désoxygéné. Ce lien direct entre l'oxygénation, la différence de susceptibilité entre le sang et le tissu et la différence de susceptibilité entre les deux états du sang est le suivant (équation 5.1):

$$\Delta\chi = \Delta\chi_0 * Hct * (1 - StO_2) \quad (5.1)$$

Où $\Delta\chi$ est la différence de susceptibilité entre le sang et le tissu (en ppm), $\Delta\chi_0$ la différence de susceptibilité entre les deux états extrêmes du sang, Hct l'hématocrite et StO_2 la saturation tissulaire en oxygène (c.-à-d. dans le voxel considéré).

Les travaux réalisés dans la thèse de T. Christen ont permis d'établir l'équation qui conduit à l'obtention de la valeur de StO_2 :

$$s(t) = Cste * F(t) * \exp(-R_2t * t - CBV * \gamma * \frac{4}{3} * \pi * \Delta\chi_0 * Hct * (1 - StO_2) * B_0 * t) \quad (5.2)$$

Où $F(t)$ sont les corrections sur les inhomogénéités macroscopiques du champ magnétique, CBV le volume sanguin cérébral, R_{2t} la vitesse de relaxation transverse du tissu et γ le rapport gyromagnétique du proton. Yablonskiy et al. (1994) ont proposé d'ajuster l'équation du signal issu d'un écho de spin échantillonné par des écho de gradient. Une alternative est de mesurer séparément les quatre paramètres nécessaires pour obtenir StO_2 : $s(t)$, signal issu d'une séquence en multi écho de gradient, R_{2t} , qui provient d'une séquence en multi-écho de spin,

CBV obtenu grâce à une séquence en multi-écho de gradient acquise pendant l'injection d'un produit de contraste et $F(t)$, issu d'une séquence double écho de gradient. A noter que Yablonskiy considère le CBV veineux (noté DBV pour déoxy blood volume), contrairement à Christen qui considère le CBV total contenu dans un voxel.

Le protocole d'acquisition proposé par Thomas Christen et un exemple de cartographies obtenues sont présentés figures 5.1 et 5.2.

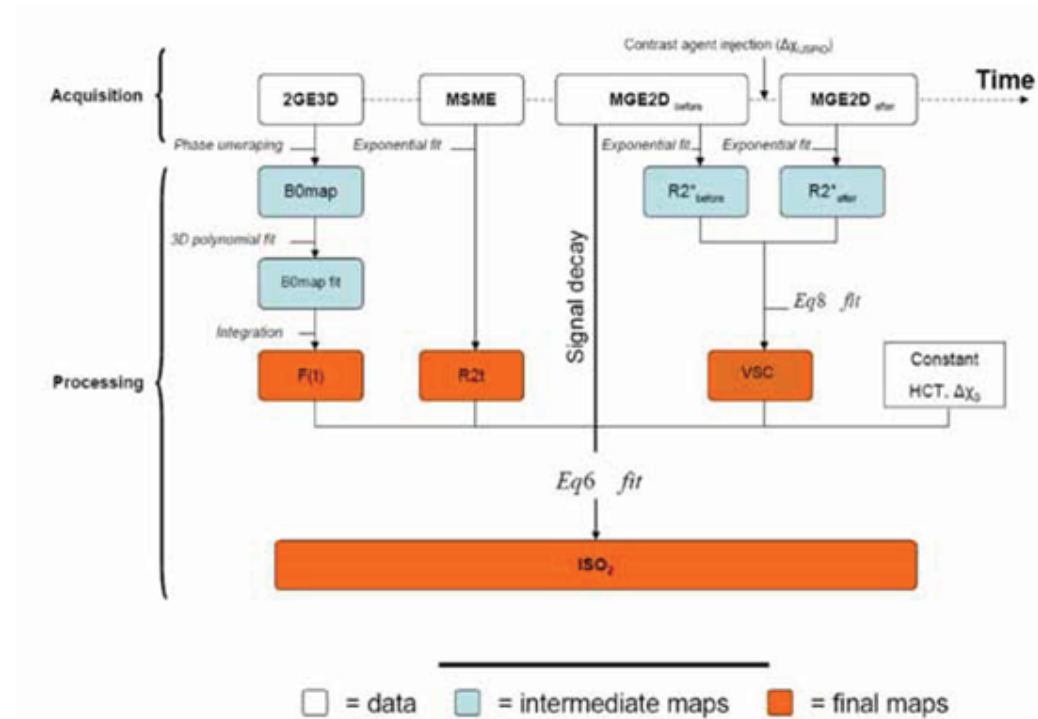


Figure 5.1 Protocole d'acquisition utilisé par Thomas Christen (Extrait de Christen et al., 2011). La séquence 2GE3D permet de calculer une cartographie du champ magnétique B_0 . L'acquisition en multi slice multi-écho de spin (MSME) permet d'obtenir la cartographie T_2 . L'acquisition MGE2D avant et après injection d'agent de contraste permet d'obtenir le volume sanguin cérébral (VSC).

Dans son travail de thèse, Thomas Christen a proposé deux approches différentes pour diminuer l'impact des inhomogénéités macroscopiques du champ magnétique. En effet, avec l'approche mqBOLD, la correction des inhomogénéités macroscopiques peut se faire soit à partir d'une carte de champ B_0 , soit à partir d'une acquisition haute résolution. Le signal T_2^* moyenné à partir d'une acquisition en multi écho de gradient 3D (MGE3D) (haute résolution) permet également de limiter l'impact des inhomogénéités de champ macroscopique (Figure 5.3). Une comparaison des deux méthodes a permis de conclure à une meilleure correction des inhomogénéités par la seconde méthode chez le rat.

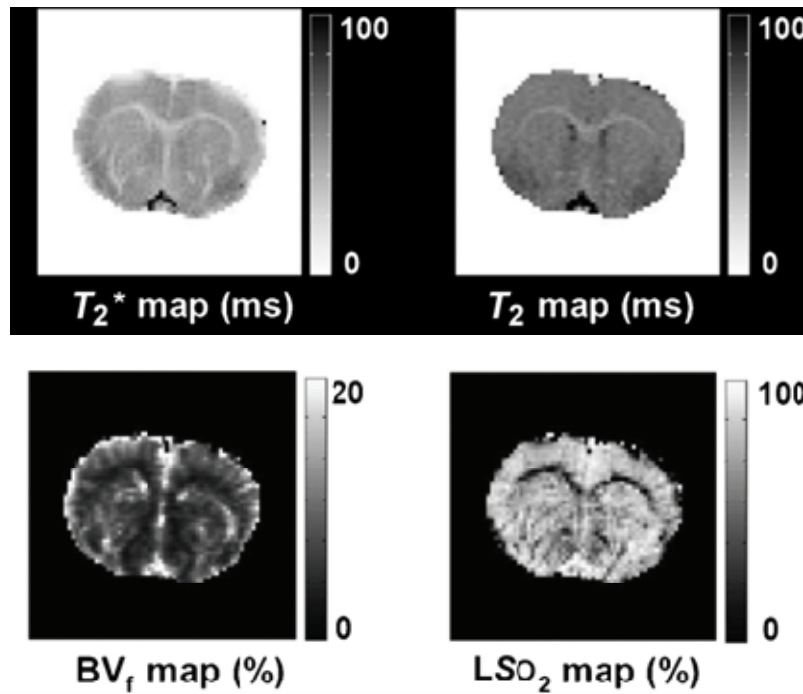


Figure 5.2 Exemple de cartographies obtenues sur un rat (Extrait de Christen et al., 2011). BV_f (Blood volume fraction) correspond au CBV et LSO_2 à la StO_2 .

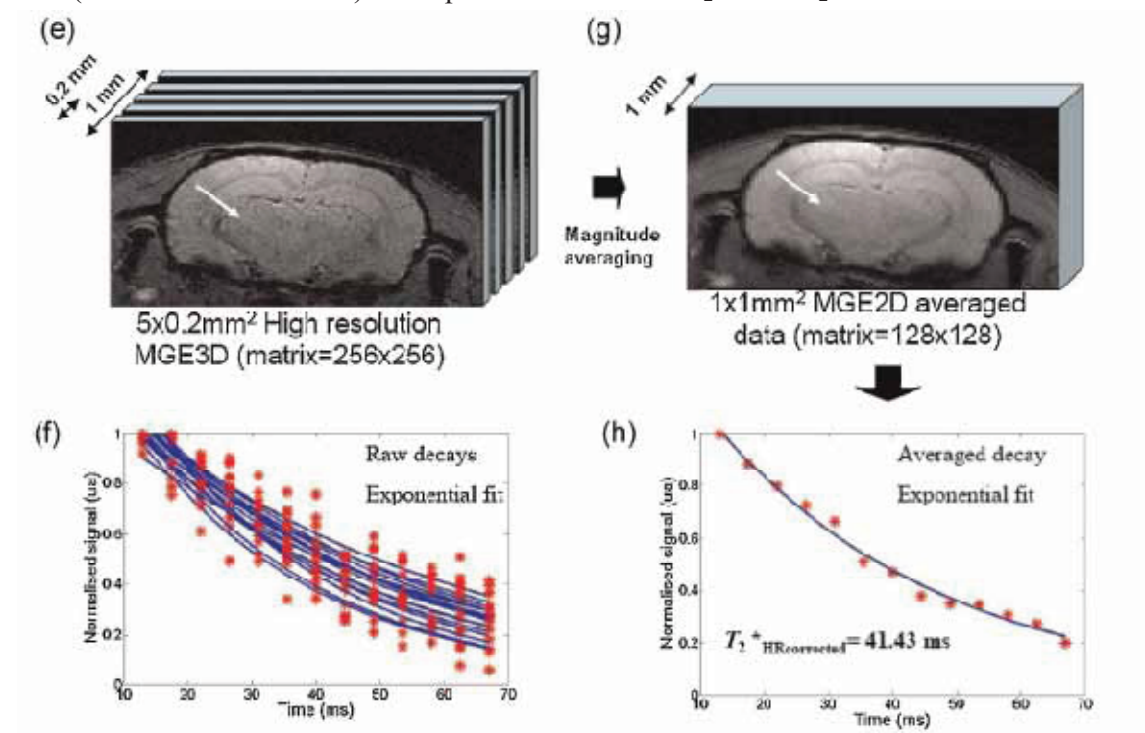


Figure 5.3 Calcul du signal T_2^* corrigé à partir d'une acquisition en haute résolution pondéré T_2^* . La décroissance du signal T_2^* corrigé avec la carte de champ B_0 n'est pas présentée dans cette figure.

5.3 Présentation du protocole utilisé dans cette thèse

Chez l'homme, l'utilisation de ce protocole a nécessité quelques adaptations. Pour une utilisation en clinique de cette méthode, nous avons choisi d'utiliser l'acquisition en haute résolution pour corriger les inhomogénéités macroscopiques de champ magnétique. L'évaluation dans un environnement médical nécessitait de limiter la durée du protocole. S'affranchir d'une acquisition supplémentaire (carte de champ B_0) allait donc dans ce sens. L'utilisation d'une approche à l'équilibre («steady state») pour calculer les paramètres de perfusion cérébrale et notamment le CBV n'est pas réalisable en clinique en France car l'utilisation de particules de fer (USPIO, Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide) est interdite. Nous avons donc utilisé une approche dite de premier passage. L'acquisition de type écho de gradient-echo planar imaging (EG-EPI) est réalisée pendant l'injection d'un bolus de gadolinium.

Le protocole utilisé dans cette thèse pour l'étude de l'oxygénation chez l'homme ou le primate est représenté figure 5.4.

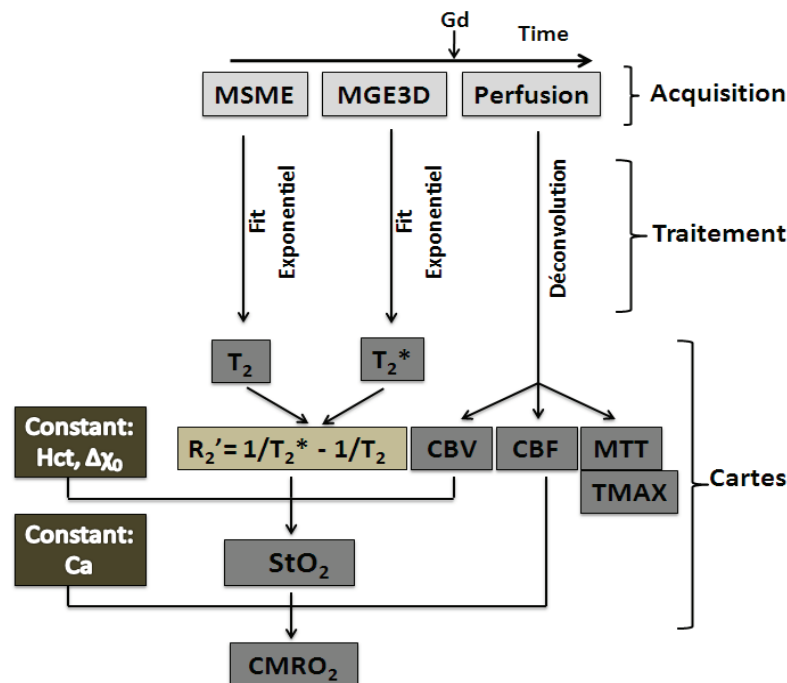


Figure 5.4 Protocole d'acquisition utilisé pendant ce travail de thèse pour obtenir les cartographies d'oxygénation cérébrale. La séquence multi coupes en multi-écho de spin permet d'obtenir après ajustement une cartographie T_2 . Après moyenne et ajustement exponentiel la séquence en multi-écho de gradient (MGE3D) permet d'obtenir une cartographie T_2^* . Les paramètres de perfusion sont quant à eux calculés après déconvolution à partir d'une séquence en EG-EPI.

Les séquences ont été testées et optimisées sur volontaires sains. Les séquences ont été paramétrées de telle sorte que l'on ait pu retrouver les temps de relaxation en T_2 et T_2^* décrit dans la littérature (Wansapura et al., 1999) (Figure 5.5).

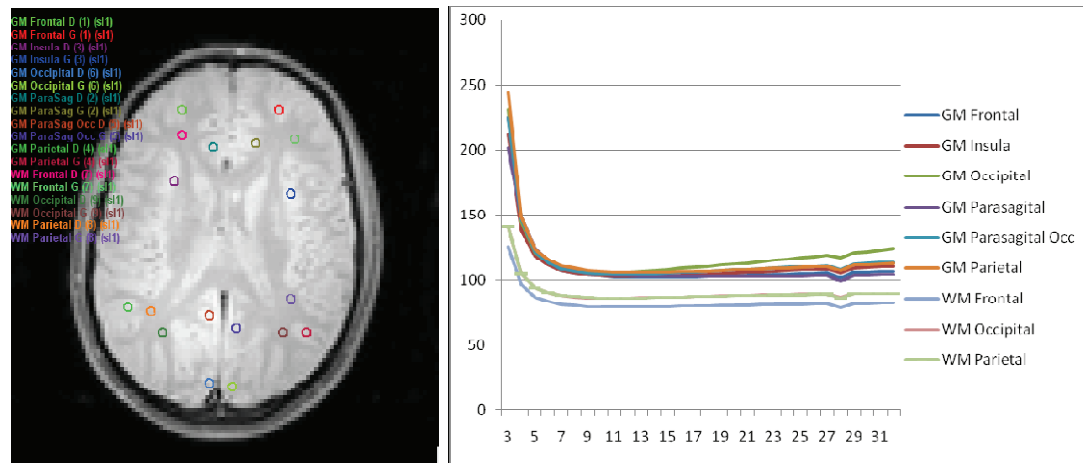


Figure 5.5 Exemple de ROIs dessinées dans la substance grise et la substance blanche sur un volontaire sain (A). Evolution du paramètre T_2 en fonction du nombre d'écho sélectionné pour calculer l'ajustement (B).

Nous avons choisi de réaliser l'ajustement pour le calcul des cartographies T_2 avec 32 échos. Les valeurs moyennes obtenues sur volontaires sains étaient de 110 msec dans la substance grise et de 80 msec dans la substance blanche. Ces valeurs correspondaient à celles décrites dans la littérature (Wansapura et al., 1999) et par le constructeur de l'appareil (Philips healthcare®).

Les paramètres des séquences utilisés chez l'homme dans ce travail de thèse sont présentés en annexe 2.

5.4 Post traitement logiciel

Un logiciel a été développé sous Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) pour réaliser l'ensemble des traitements utilisés pour obtenir les différentes cartographies. Le logiciel contient des fonctionnalités de visualisation de séquences, calcul de cartographies, délimitation de région d'intérêt, lissage, sauvegarde de cartographies au format JPG. Un exécutable du logiciel a également été généré pour une utilisation sur un environnement Microsoft Windows®.

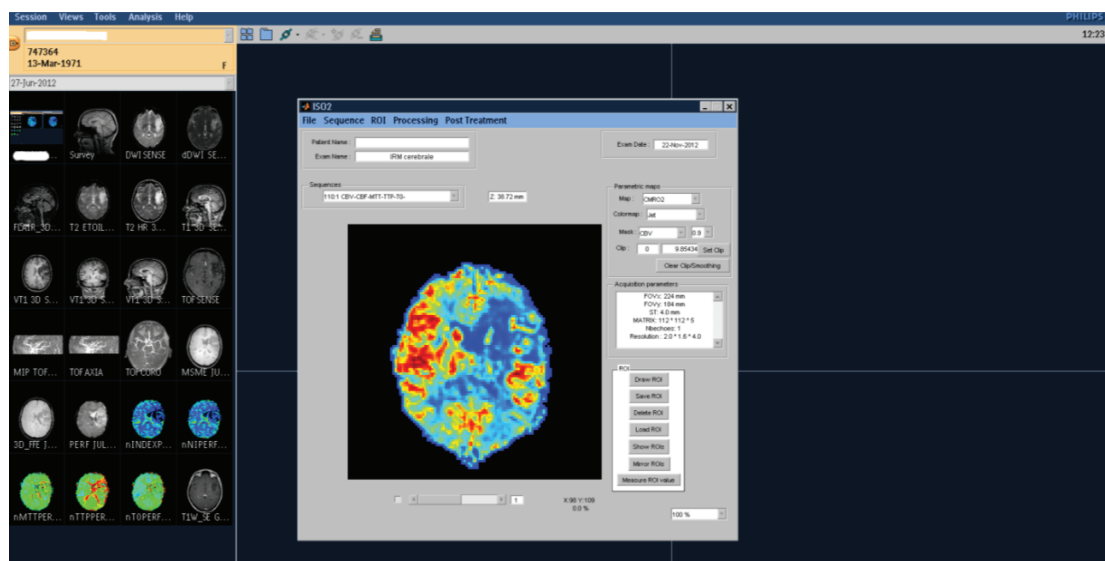


Figure 5.6 Intégration du logiciel sur une console de post traitement Philips Healthcare.

Avec l'aide du Dr David Chechin (MR clinical scientist, Philips Healthcare), nous avons intégré notre logiciel sur les consoles de post traitement de la société Philips (Figures 5.6 et 5.7). Ainsi, il sera possible de visualiser au cours de l'examen IRM les cartographies calculées. Lors d'une étude, des résultats préliminaires pourront être exploités plus facilement. Les cartographies d'oxygénation pourront être comparées avec les séquences dites « standard » utilisées en routine clinique (Figure 5.7). De plus, on peut envisager faciliter des collaborations avec d'autres sites de recherche qui seraient peut être plus à même de réaliser le recrutement de patients pour une pathologie donnée. Les médecins neuroradiologues pourront également se familiariser avec cet outil, ce qui permettra 1°) à l'équipe de recherche d'avoir un retour sur la méthode utilisée ; 2°) aux médecins de se sentir plus impliqués dans l'évaluation de la méthode mqBOLD. L'utilisation d'un outil commun permettra également de faciliter les échanges entre les différents acteurs impliqués sur cette thématique de recherche.

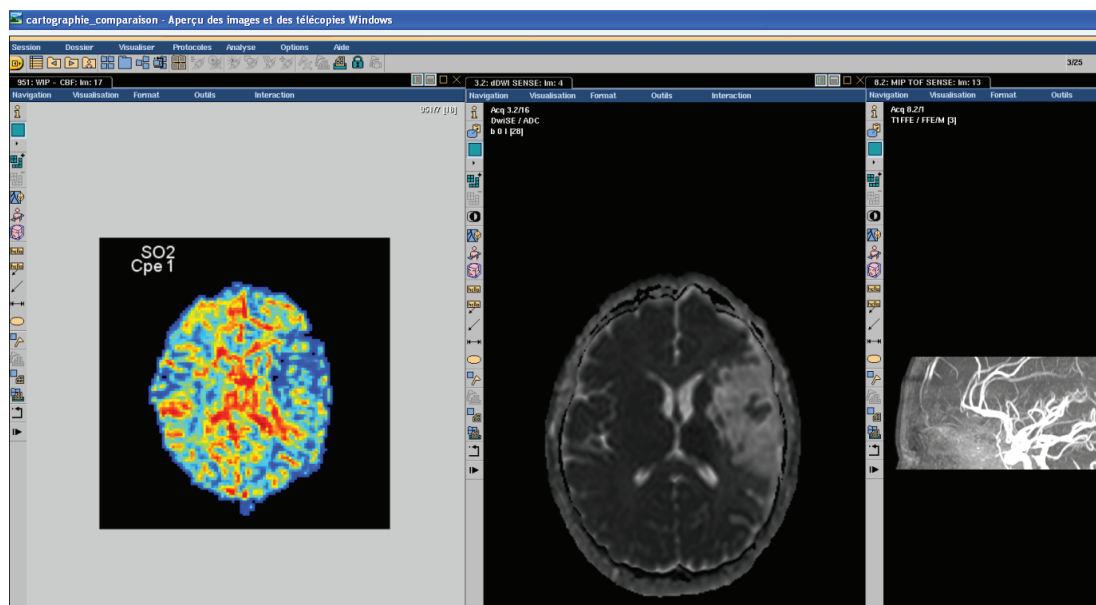


Figure 5.7 Visualisation d'une cartographie de StO₂ issue du logiciel, d'une cartographie d'ADC et d'une reconstruction 3D TOF du polygone de Willis.

Chapitre 6

Susceptibilité magnétique et oxygénation cérébrale

6.1 Contexte de l'étude

Les résultats obtenus par Thomas Christen sur le petit animal au cours de sa thèse sont encourageants et semblent corrélés avec les gaz du sang. Les premières estimations de StO_2 mesurées chez l'homme avec cette méthode sont équivalentes à celles reportées dans la littérature en TEP (cf. quatrième partie). Cependant, cette équivalence n'est valable que pour les valeurs de StO_2 obtenues dans la substance grise.

Le modèle mathématique que nous utilisons fait intervenir les propriétés de susceptibilité magnétique de l'hémoglobine (cf. équation 5.1). Cependant, d'autres sources de susceptibilité magnétique autre que l'hémoglobine, n'ont pas été prises en compte.

Dans le tissu cérébral, la présence de fer, les échanges chimiques entre l'eau et les macromolécules ainsi que la présence des gaines de myéline entourant les axones, génèrent une susceptibilité magnétique propre supplémentaire à celle produite par l'hémoglobine (Yablonskiy et al., 2013). Cette particularité du tissu pourrait expliquer l'apparition de valeurs aberrantes de StO_2 (valeurs extrêmement faibles ou non physiologiques) dans la substance blanche.

L'évaluation de l'impact de la susceptibilité magnétique dans la substance blanche est donc un enjeu majeur dans le développement de l'imagerie de l'oxygénation. L'imagerie de la susceptibilité magnétique s'effectue au travers de l'étude de la phase du signal RMN. De

nombreuses équipes s'intéressent à cette thématique de recherche. Voici quelques exemples extraits de la littérature de ce qui a pu être observé.

Dans la substance blanche, la composition du tissu et son orientation par rapport au champ magnétique principal B_0 a un effet sur la phase du signal RMN (He et Yablonskiy, 2009). Une étude réalisée à partir de fibres de substance blanche prélevées au niveau du corps calleux d'un cerveau humain post-mortem et orientées parallèlement ou perpendiculairement au champ B_0 a montré des changements de fréquences de résonance (Lee et al., 2010) (Figure 6.1). Cette étude a permis de confirmer l'anisotropie de la susceptibilité magnétique de la substance blanche.

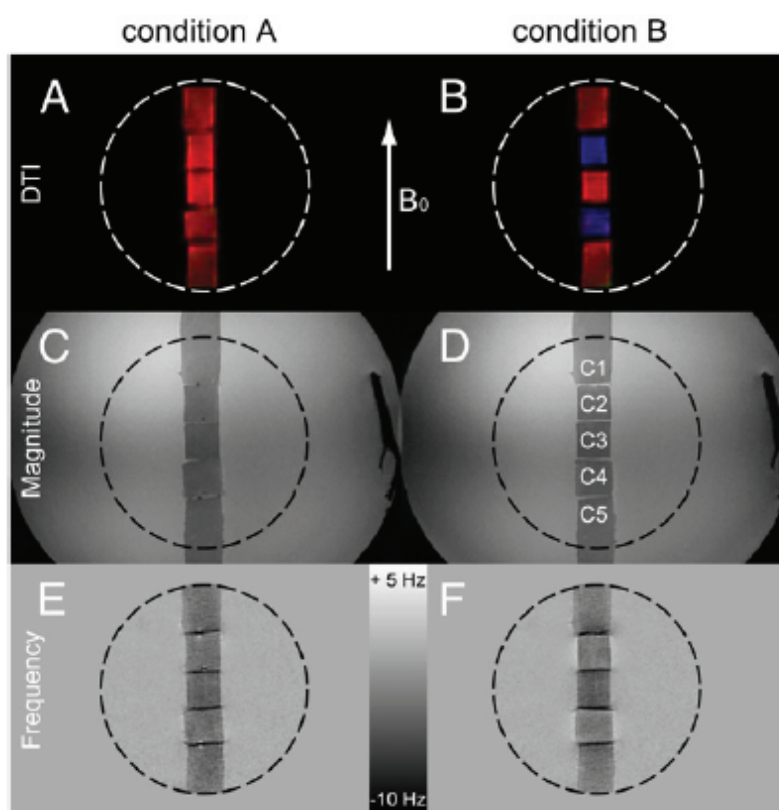


Figure 6.1. A et B. Confirmation par tenseur de diffusion des différentes orientations données aux fibres selon la condition. C et D. Imagerie en amplitude. E et F. Imagerie en fréquence. La rotation des fibres (segments C2 et C4) perpendiculaires au champ B_0 montre un changement de fréquence. (Extrait de Lee et al., 2010).

Lee et al. (2011) ont poursuivi leurs travaux en utilisant non pas quelques fibres de substance blanche mais un cerveau humain post mortem. Les résultats obtenus montrent également que R_2^* varie en fonction de l'orientation des fibres de substance blanche par rapport à B_0 (Figure

6.2). R_2^* devient faible quand les fibres sont orientées parallèlement à B_0 et élevé quand les fibres sont placées perpendiculairement à B_0 .

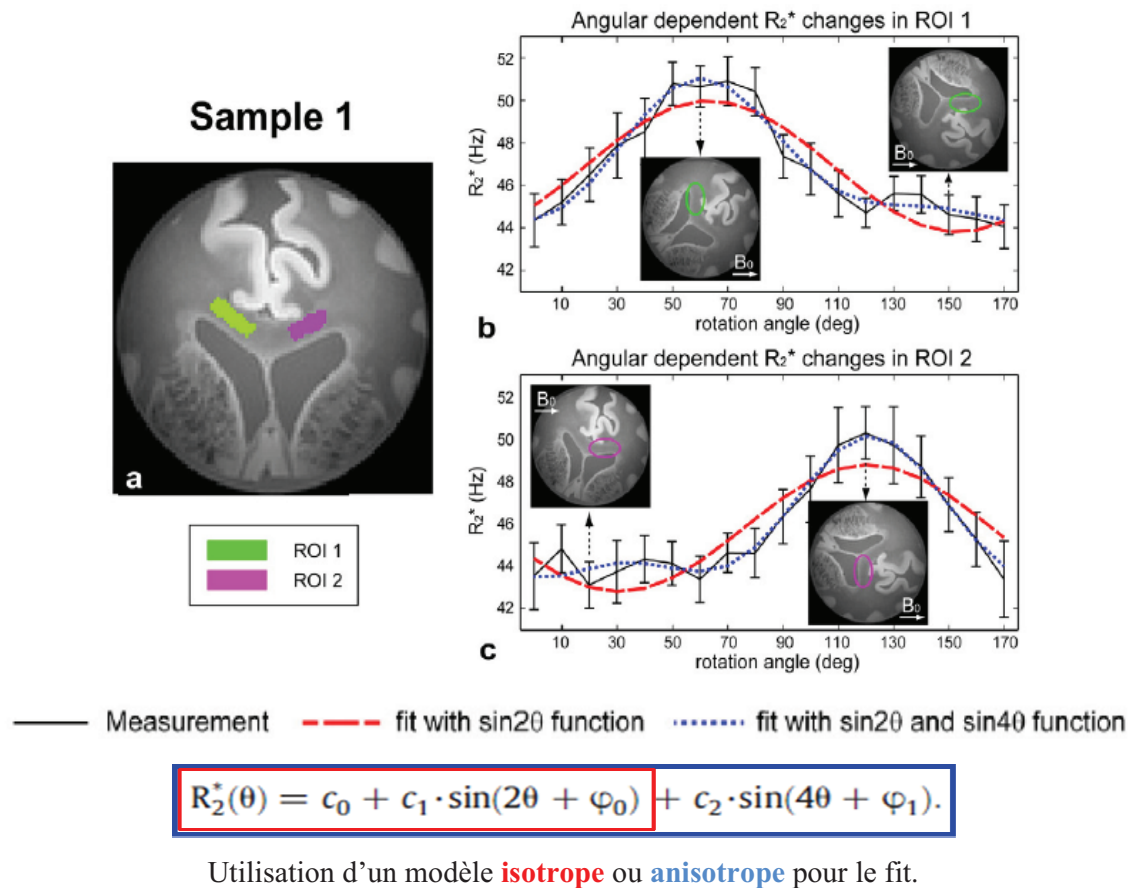


Figure 6.2. (a) Localisation des ROIs sur l'échantillon. (b et c) Variation du signal R_2^* dans chaque ROI en fonction de l'orientation de l'échantillon par rapport au champ magnétique principal B_0 . (Extrait de Lee et al., 2011).

Toutefois, sur du tissu post mortem, des modifications cellulaires apparaissent entraînant un biais dans la mesure du signal T_2^* . Pour s'affranchir de ce biais, Sati *et al.* (2012) ont proposé une étude sur marmouset (Figure 6.3 A). Dans cette étude, le cerveau du marmouset a été positionné en supination (axe commissure antérieure (CA) - commissure postérieure (CP) perpendiculaire au champ B_0) ou en position de sphinx (CA-CP parallèle au champ) dans l'aimant (Figure 6.3 B).

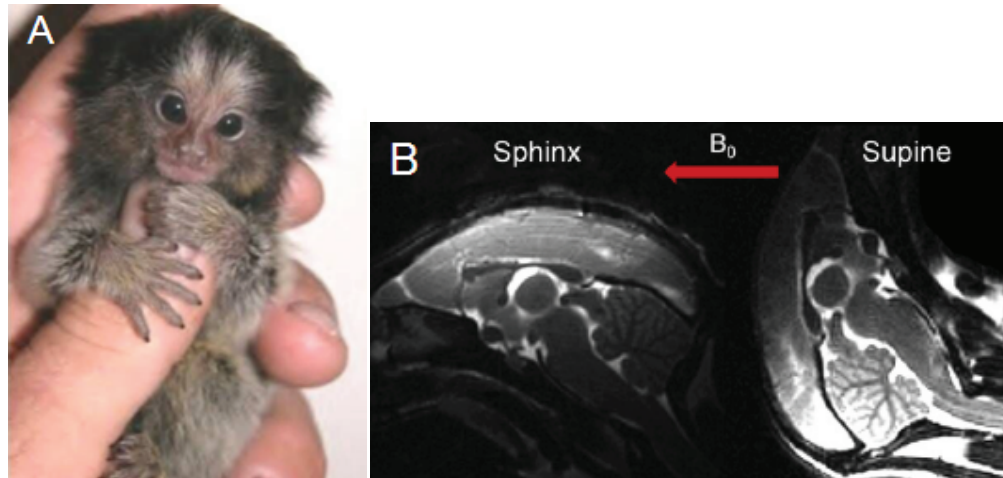


Figure 6.3. A. Marmouset. B. Acquisition de repérage en pondération T_2 dans le plan sagittal en position de sphinx ou en supination. La flèche rouge indique la direction du champ magnétique principal B_0 . (Extrait de Sati et al., 2011).

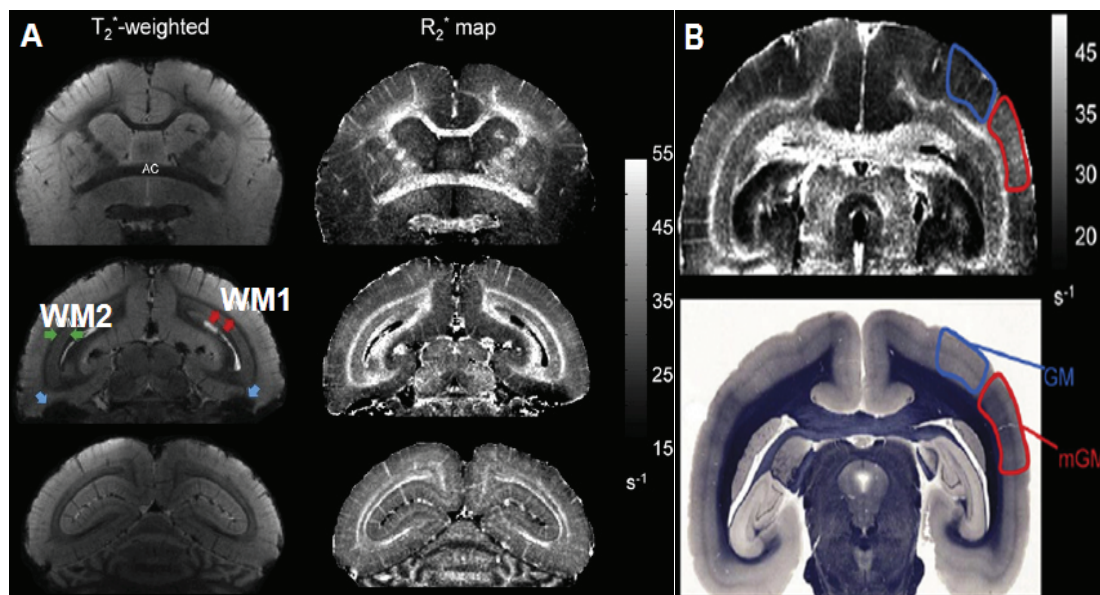


Figure 6.4. A. Acquisition dans le plan coronal du même marmouset placé en position sphinx dans l'aimant. Imagerie en pondération T_2^* (colonne gauche) et cartographie R_2^* correspondantes (colonne droite). Les faisceaux de fibres de substance blanche (WM1) sont orientées perpendiculairement au champ B_0 . Les fibres WM2 correspondent aux radiations optiques. B. Cartographie de R_2^* (en haut) Imagerie obtenue sur une coupe histologique de la densité de myéline. Une correspondance est mise en évidence entre la cartographie de R_2^* et la densité de myéline (ROIs bleu et rouge). (Extrait de Sati et al., 2012).

Ce type de modèle animal permet de distinguer aisément les différents compartiments tissulaires (Substance grise et blanche (SG, SB) et liquide céphalorachidien (LCR)) en

pondération T_2^* (Figure 6.4A). Il est possible de distinguer sur la figure 6.4A deux types de faisceaux de fibres de SB : WM1 qui est perpendiculaire au champ et WM2 qui correspond aux radiations optiques. La vitesse de relaxation R_2^* varie de 50% dans le faisceau de SB selon la position du marmouset et sont comprises entre 25 et 45s^{-1} . Compte tenu du fait que les radiations optiques contiennent peu de fer (Drayer et al., 1986) la myéline constituerait le principal contributeur des inhomogénéités de champ.

De plus, la densité de myéline observée en histochimie avec la méthode de Weil (Weil et al., 1928) est corrélée avec les valeurs de T_2^* observées (Figure 6.4B).

Le signal en T_2^* sur lequel nous nous appuyons pour calculer nos cartographies d'oxygénation semble donc être sensible à la présence de myéline dans le voxel dans lequel est mesuré le signal.

Le but du travail présenté dans ce chapitre est donc de tenir compte du biais induit par la présence de myéline au niveau de la substance blanche dans le calcul de la StO_2 . Pour ce faire, une approche par simulation numérique a été testée pour obtenir des estimations fiables de StO_2 dans la substance blanche en tenant compte dans l'analyse de la fraction volumique en myéline et de l'orientation des fibres de SB par rapport au champ magnétique principal B_0 .

Ce travail a été réalisé par Sébastien Castellani que j'ai co-encadré avec Emmanuel Barbier au cours de son stage de master 2.

Ce chapitre a fait l'objet d'un abstract soumis à l'ISMRM en 2013 sous le titre de : « Evaluation of multiparametric qBOLD in white matter: a simulation study ». Les auteurs sont : Julien Bouvier, Sébastien Castellani, Clément Debacker, Nicolas Pannetier, Irène Tropres, Alexandre Krainik et Emmanuel Barbier.

6.2 Matériels et méthodes

La simulation peut se décrire en deux blocs ; le premier définit les paramètres géométriques, le second les paramètres physiologiques et d'acquisition du signal RMN. La simulation donne accès à une carte de champ magnétique ainsi qu'au signal RMN généré selon la condition choisie. Toutes les mesures ont été conduites pour un champ magnétique B_0 de 4,7 Tesla en utilisant Matlab et les paramètres suivants :

Paramètres géométriques

L'objet d'étude de la simulation, une matrice plan de 560 par 560 points (représentant un voxel de l'espace), se décompose en plusieurs compartiments :

- Un compartiment intravasculaire, typiquement des capillaires sanguins, dont le nombre et le rayon sont contrôlés par l'utilisateur
- Un compartiment extravasculaire, représentant le tissu extérieur
- Un compartiment fibreux, simulant la présence d'axones entourés de gaines de myéline, dont le nombre, le rayon et l'épaisseur relative de la gaine sont contrôlés.

La géométrie de chaque compartiment est tirée aléatoirement et on appellera « géométrie » une matrice 560x560 remplie par les trois compartiments ainsi générés. On définit également la porosité de l'objet d'étude comme étant l'espace libre entre les compartiments fibreux et intravasculaires (équation 6.1):

$$\Pi = 1 - \frac{S_{fibres} + S_{capillaires}}{S_{total}} \quad (6.1)$$

Avec S_{fibres} , $S_{capillaires}$ et S_{total} les surfaces des fibres myélinisées, des capillaires sanguins et totale, respectivement. La figure 6.5a montre un exemple de géométrie utilisée.

Lors de cette simulation, nous avons utilisé une matrice composée de cylindres pleins de 5 μm de diamètre correspondant aux capillaires et de cercles de 2 ou 7 μm de diamètre (Figure 6.5 a). L'épaisseur des fibres de myéline a été fixée à 10% du diamètre choisi.

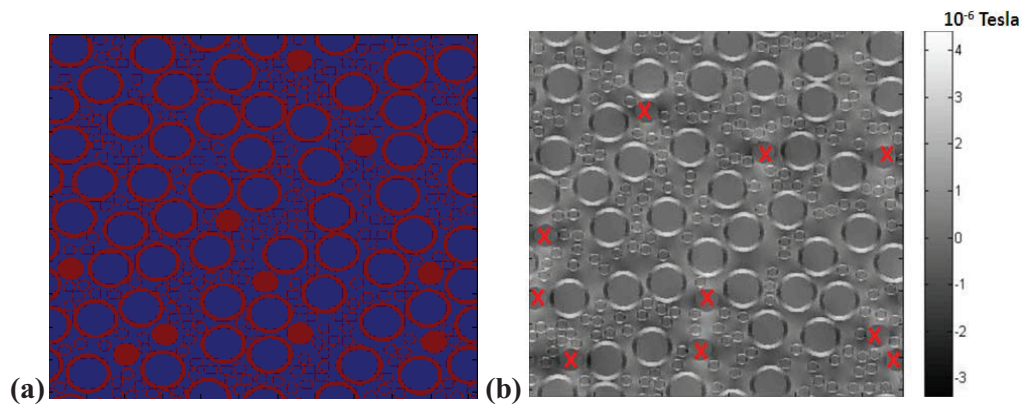


Figure 6.5. Exemple de géométrie simulée et champ magnétique correspondant. (a) Distribution des capillaires (disques pleins de couleur rouge) et des fibres de myélines (Petits et grands cercles rouges) pour une porosité fixée à 25%. (b) Distorsions du champ magnétique avec une porosité de 45% et un angle θ de 90° .

Paramètres physiologiques

De nombreux paramètres physiologiques sont modifiables :

- le coefficient de diffusion de l'eau ($760E^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$)
- le taux d'hématocrite, le CBV et la StO_2 fixés respectivement à 40%, 3% et 60%
- la différence de susceptibilité magnétique ($\Delta\chi_0$) entre l'hémoglobine complètement saturée et désoxygénée égale à 0,264 ppm.
- la différence de susceptibilité entre le tissu et la myéline : $\Delta\chi_{\text{Myéline}} = -0,026 \cdot \sin^2(\theta) - 0,013 \text{ ppm}$ (Li et al., 2012). Dans cette équation, θ représente l'angle entre le champ magnétique statique B_0 et les fibres de myéline.
- concentration de l'agent de contraste de type USPIO (Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide)
- les paramètres classiques des séquences IRM en écho de gradient et écho de spin (TR, TE, angle de bascule).

Etapes de simulation

Les simulations ont été réalisées selon la méthode décrite par Christen et al. (2012) (Figure 6.6). Pour tenir compte de l'influence de la géométrie du voxel sur les mesures en T_2^* , une moyenne du signal sur 10 géométries différentes a été réalisée pour chaque expérience. Une simulation du signal en T_2^* avec et sans agent de contraste a permis d'obtenir les informations du CBV (approche steady-state, BVf sur la figure 6.6). La StO_2 est obtenue par l'intermédiaire de l'équation décrite précédemment (cf. chapitre 5).

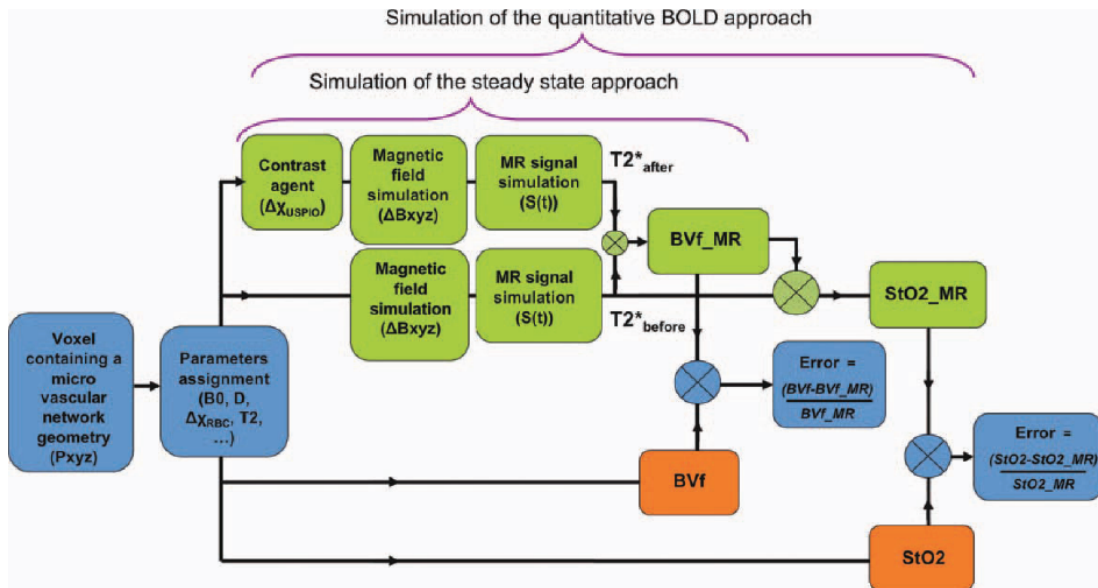


Figure 6.6. Diagramme utilisé pour réaliser la simulation numérique qui inclut l'approche steady state pour le calcul de CBV (noté BVf sur le schéma) et l'approche permettant d'accéder aux valeurs de StO₂. (Extrait de Christen et al. 2012).

Le programme de simulation calcule à partir des différents paramètres fixés une carte de champ magnétique (Magnetic field simulation ΔB_{xyz}) puis le signal total ($S(t)$) (Figure 6.6). La figure 6.5b représente un exemple de carte de champ magnétique obtenue avec une porosité de 45% et un angle θ de 90°. La figure 6.7 montre la différence de champ magnétique avec ou sans USPIO dans le compartiment vasculaire.

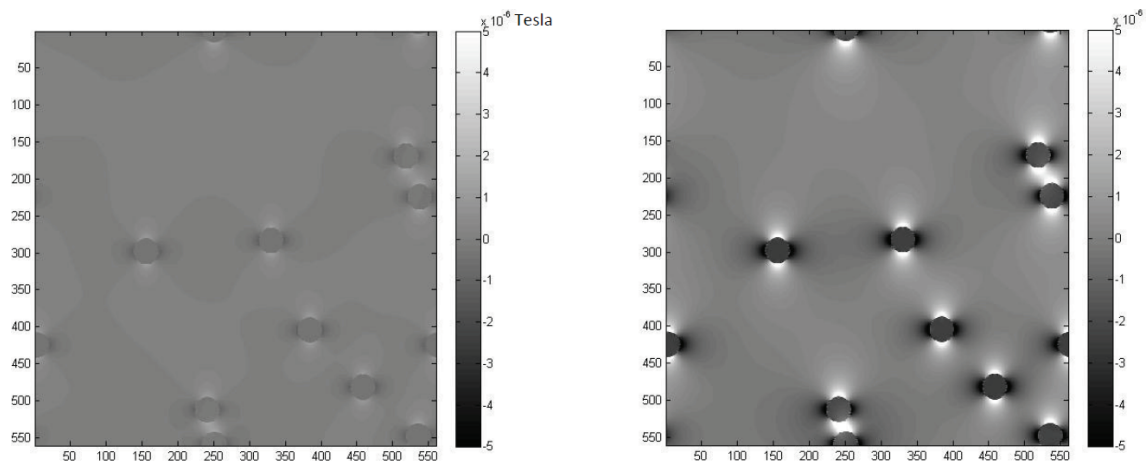


Figure 6.7 Effet de la présence d'un agent de contraste (USPIO) dans les capillaires. Les perturbations du champ magnétique sont plus importantes avec USPIO.

Une fois les signaux obtenus ceux-ci sont analysés comme des signaux IRM issus d'une expérience.

En présence de myéline

La présence d'un élément ayant une différence de susceptibilité avec le milieu génère une perturbation du champ magnétique de type dipôle. Le gradient ainsi créé est responsable de fortes variations sur le temps de relaxation T_2^* . Certaines protéines contenues dans les gaines de myéline entourant les axones, qui constituent majoritairement la substance blanche possèdent un caractère diamagnétique qui leur confère une susceptibilité magnétique négative (Lee et al., 2012).

Pour évaluer l'impact de la fraction volumique en myéline (MVf), la porosité qui correspond donc à l'espace extravasculaire séparant les fibres de myéline prenait six valeurs différentes comprises entre 0,35 et 0,85. L'angle θ correspondant à l'angle entre les fibres de myéline et le champ B_0 prenait six valeurs différentes comprise entre 0 et $\pi/2$. Un total de 36 conditions a donc été évalué.

Pour tenir compte de la présence de myéline, nous avons proposé d'ajuster au signal de précession libre l'équation suivante (équation 6.2):

$$S(t) = cste * \exp \left(-\frac{1}{T_2} * \left[t - CBV\gamma \frac{4}{3}\pi(\Delta\chi)Hct(1 - StO_2)B_0t + K\gamma \frac{4}{3}\pi\Delta\chi_{myelin}B_0t \right] \right)$$

Où K est un paramètre à ajuster qui prend en compte la porosité et l'angle θ . K a été optimisé (fit non linéaire, données non montrées ici) pour obtenir une valeur simulée de StO_2 (StO_2 out) aussi proche que possible de la valeur théorique (StO_2 in).

D'une manière générale, le coefficient K augmente avec la porosité et avec l'angle formé entre les fibres de myéline et le champ magnétique B_0 (Figure 6.8).

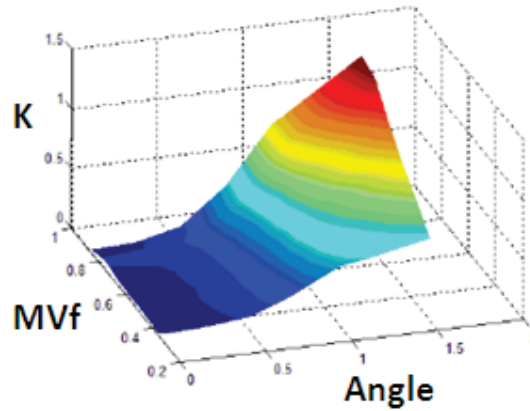


Figure 6.8. Evolution du coefficient K en fonction de la fraction volumique en myéline (MVf) et l'angle θ formé entre les fibres de myéline et le champ magnétique B_0 .

Pour chaque couple de valeurs de porosité et d'angle un coefficient K est calculé et permet de corriger le modèle pour se rapprocher au mieux de la valeur de StO_2 théorique attendue (StO_2 in). Nous avons donc imaginé deux approches, la première utilise un coefficient K moyen quelque soit la condition et la seconde utilise un coefficient K qui varie selon l'angle choisi lors de la simulation.

6.3 Résultats

En l'absence de myéline

En l'absence de myéline, les mesures de StO_2 (StO_2 out) estimées obtenues avec la simulation variaient de moins de 2% par rapport à la valeur théorique (StO_2 in) (Tableau 6.1).

Cette étape a donc permis de valider les outils de simulation pour le calcul de StO_2 .

Résultats simulation sur mesures d'oxygénation					
StO2 in	CBV	T2 (ms)	StO2 out	std	Erreur relative
50	1%	79,99	49,2	1,7	-1,6%
	3%	79,98	49,3	2,1	-1,4%
	6%	79,95	49,6	5,2	-0,8%
60	1%	79,99	59,2	1	-1,3%
	3%	79,98	58,8	2,1	-2,0%
	6%	79,95	58,5	2,8	-2,5%
70	1%	79,99	69,4	0,7	-0,9%
	3%	79,98	68,1	1,2	-2,7%
	6%	79,95	68	2	-2,9%
80	1%	79,99	80,1	0,3	0,1%
	3%	79,98	80	0,5	0,0%
	6%	79,95	79,7	0,6	-0,4%
				1,68	1,4%

Tableau 6.1 Valeurs d'oxygénations calculées à partir des séquences simulées en écho de spin et en écho de gradient. L'écart type moyen à travers la StO₂ et l'erreur relative moyenne sont respectivement égaux à 1,68 et 1,4%. L'erreur relative pour chaque condition correspondait au rapport $\frac{StO_{2\ in} - StO_{2\ out}}{StO_{2\ in}}$.

En présence de myéline

Dans cette étape, les simulations ont été réalisées en tenant compte de la présence de myéline dans le voxel. Par conséquent, l'équation utilisée pour obtenir la StO₂ est celle incluant l'angulation des fibres ($\Delta\chi_{myelin}$), et une variable K qui tient compte de la fraction volumique en myéline (MVf) (Cf. équation 6.1).

Facteur K constant (K moyen)

La présence de myéline avait un faible impact sur les valeurs estimées de T₂. En effet, celles-ci étaient inférieures à 10%. Cependant, la myéline avait un fort impact sur les valeurs estimées de StO₂. Ces erreurs étaient supérieures à 400%.

Un coefficient de correction K a été calculé pour chacune des 36 conditions testées. En traitant les signaux de façon singulière, il fut possible d'obtenir des valeurs de StO₂ calculées très proches des 60%. Cependant, il n'existait pas de lien entre les coefficients K calculés au sein d'une même porosité.

A partir des 36 coefficients calculés, un coefficient K moyen a été calculé et fixé à 0,31. La StO_2 a été de nouveau calculé pour chacune des 36 conditions avec ce coefficient K précédemment définit (Tableau 6.2).

Oxygénation avec coefficient général (à travers les 36 conditions) = 0,31					
Légende: 1.* - Porosité 85%, 2.* Porosité 75% ... 6.* 35% *.1 Angle 0, *.2 Angle $\pi/12$... *.6 Angle $\pi/2$					
Condition	StO_2 out	Condition	StO_2 out	Condition	StO_2 out
1.1	89,8	2.1	124,8	3.1	152,9
1.2	86,7	2.2	116,9	3.2	143,9
1.3	62,5	2.3	65,9	3.3	83,1
1.4	21,9	2.4	-15,6	3.4	-11,3
1.5	-16,4	2.5	-88,5	3.5	-96,7
1.6	-53,1	2.6	-155,7	3.6	-177,3
Condition	StO_2 out	Condition	StO_2 out	Condition	StO_2 out
4.1	187	5.1	216,2	6.1	251
4.2	176,5	5.2	204,6	6.2	239,4
4.3	107,9	5.3	133	6.3	172
4.4	54	5.4	33,4	6.4	85,3
4.5	-87,1	5.5	-55,3	6.5	10
4.6	-174,3	5.6	-139,2	6.6	-62,2

Tableau 6.2 Valeurs d'oxygénations obtenues en présence de myéline, pour des angles et des porosités variables avec un coefficient de correction K fixé à 0,31 et une StO_2 in fixée à 60%.

L'utilisation d'un coefficient K constant a permis de limiter les erreurs de calcul de StO_2 avec un écart observé de 200% par rapport aux valeurs théoriques (StO_2 in = 60%). Toutefois, la recherche d'un coefficient général permettant de corriger chacune des conditions ne semble pas être la bonne approche.

Facteur K variable

L'utilisation d'un coefficient K variable pour chaque porosité donnait de meilleurs résultats que l'utilisation d'un coefficient K fixe.

En effet, pour des angulations inférieures à $\pi/4$, l'erreur entre la StO_2 théorique et la StO_2 simulée était inférieure à 10%. Cette erreur augmentait à 50% pour une angulation de $\pi/3$ jusqu'à 100% pour un angle de $\pi/2$ (Figure 6.7).

Angle & Coef	StO ₂ out	Angle & Coef	StO ₂ out	Angle & Coef	StO ₂ out
Angle (θ) : 0 K : 0,0345	1.1 59,9	Angle (θ) : $\pi/12$ K : 0,0426	1.2 59,9	Angle (θ) : $\pi/6$ K : 0,101	1.3 59,3
	2.1 58,7		2.2 58,4		2.3 56,6
	3.1 59,8		3.2 59,6		3.3 58,4
	4.1 60,0		4.2 59,9		4.3 59,3
	5.1 59,6		5.2 59,6		5.3 59,7
	6.1 60,1		6.2 61,1		6.3 62,9
Angle & Coef	StO ₂ out	Angle & Coef	StO ₂ out	Angle & Coef	StO ₂ out
Angle (θ) : $\pi/4$ K : 0,284	1.4 55,8	Angle (θ) : $\pi/3$ K : 0,533	1.5 47,2	Angle (θ) : $\pi/2$ K : 0,758	1.6 33,7
	2.4 49,1		2.5 32,4		2.6 7,6
	3.4 52,1		3.5 37,7		3.6 16,4
	4.4 55,9		4.5 48,4		4.6 36,6
	5.4 60,1		5.5 61,3		5.6 65,1
	6.4 71,0		6.5 88,9		6.6 115,3

Figure 6.7. StO₂ simulée pour six porosités différentes (1.* Porosité 85%, 2.* 75% ... 6.* 35%) et six angles θ . (*.1 Angle 0, *.2 $\pi/12$... *.6 $\pi/2$). Pour chaque angulation, le coefficient K obtenu et celui pour lequel la StO₂ calculée (StO₂ out) se rapproche au plus près de la StO₂ théorique (StO₂ in = 60%).

6.4 Discussion

Cette étude suggère que la myéline a un fort impact sur la détermination de la saturation tissulaire en oxygène mesurée à partir de l'effet BOLD.

Les modifications apportées au modèle multiparamétrique qBOLD prenaient en compte la susceptibilité magnétique induite par la présence de myéline dans la détermination de la StO₂.

La mise en place de ce modèle pour une évaluation préclinique et/ou clinique nécessiterait la mesure de la fraction volumique en myéline et de l'orientation des fibres. La fVM et l'orientation des fibres pourraient être estimées respectivement à l'aide d'une acquisition en transfert d'aimantation et d'une acquisition en tenseur de diffusion.

En effet, l'imagerie du tenseur de diffusion permet d'accéder à la fraction d'anisotropie qui dépend de l'orientation des fibres de substance blanche. Le transfert d'aimantation consiste à saturer l'aimantation des protons liés aux macromolécules. Les échanges permanents entre les protons de l'eau et ceux des macromolécules entraînent un transfert de la saturation des protons liés vers les protons libres. L'amplitude du transfert d'aimantation dépend de l'abondance de la myéline (MVf) dans le voxel (Henkelman et al., 2001).

Les résultats obtenus ici ne sont pourtant pas en accord avec les mesures de StO_2 obtenues chez le rat dans le corps calleux. L'erreur issue de la simulation est beaucoup plus importante que celle obtenue expérimentalement chez le rat. Cette différence pourrait provenir d'une surestimation de la susceptibilité de la myéline.

En conclusion, cette étude par simulation montre l'impact très important de la présence de myéline sur le signal T_2^* , lié à l'orientation des fibres par rapport à B_0 , la porosité et l'épaisseur des gaines. La correction au modèle appliquée dans cette simulation en tenant compte de l'orientation des fibres et de la fraction volumique en myéline apparaît efficace pour des angles inférieurs à $\pi/4$ (Figure 6.7). Toutefois, cette méthode ne semble pas en mesure d'empêcher l'apparition de valeurs non physiologiques pour des fibres perpendiculaires au champ B_0 .

Troisième partie

L'oxygénation cérébrale dans un contexte préclinique

Chapitre 7

Evaluation de l'oxygénation chez des primates non humain

7.1 Contexte de l'étude

Dans cette troisième partie, nous présentons les résultats obtenus lors de l'évaluation de notre méthode sur le primate non humain. La mesure de StO_2 tissulaire permet d'approcher le métabolisme cérébral. C'est un paramètre tout à fait pertinent pour caractériser des pathologies cérébrales. Comme de nombreuses pathologies cérébrales sont étudiées à l'aide d'un modèle primate et que certains de ces modèles sont étudiés au GIN, il nous paraissait naturel d'évaluer la faisabilité de l'approche StO_2 sur le primate non humain. Enfin, notre modèle mathématique utilisé pour le calcul de StO_2 pose des problèmes au niveau des valeurs obtenues dans la substance blanche chez l'homme (cf. Chapitre 8). Afin de mieux comprendre le comportement de notre modèle dans la substance blanche, le primate représente un modèle intéressant puisqu'il représente le seul modèle animal à disposition dans l'institut avec une quantité suffisante de substance blanche. Il nous a semblé intéressant d'étudier l'oxygénation en fonction des compartiments tissulaires (substance grise, substance blanche, liquide céphalo-rachidien). Pour réaliser cette segmentation des tissus, nous avons utilisé le logiciel de référence dans ce domaine : SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

Le protocole présenté dans ce chapitre a été approuvé par le comité d'éthique local conformément à la réglementation européenne en vigueur (EUVD 86/609/EEC).

Ce chapitre sera présenté en incluant la publication soumise dans le journal Human Brain Mapping sous le titre : « Evaluation of a multiparametric qBOLD approach to map tissular oxygen saturation in non-human primates ».

Les auteurs sont: Julien Bouvier, Affif Zaccaria, Fabrizio Pizzagalli, David Chechin, Brigitte Piallat, Laurent Selek, François Berger, Irène Troprès, Alexandre Krainik et Emmanuel Barbier.

7.2 Protocole

Dans cette étude, 7 primates de type macaque fascicularis ont été inclus. L'examen IRM réalisé sur un imageur 3T TX Achieva (Philips Healthcare®) comprenait des séquences morphologiques, de perfusion et d'oxygénation.

L'acquisition morphologique 3DT₁ a été utilisée pour réaliser la segmentation du tissu cérébral. A partir de cette segmentation, des cartes d'a priori de substance grise, blanche et du liquide céphalo-rachidien ont été obtenues. Un template de cartes d'a priori des différents tissus a été construit et mis à disposition sur le site internet du GIN (<http://neurosciences.ujf-grenoble.fr/equipe5>).

Le protocole d'acquisition des images d'oxygénation est celui décrit au chapitre 5. Tous les paramètres ont été mesurés dans la substance grise et blanche. Des mesures de reproductibilité intra-individuelle de l'ensemble des paramètres ont également été réalisées sur deux des primates lors de trois sessions sur une période de 2-3 mois.

Cette étude fut un travail collaboratif entre les équipes 5 (Dr Emmanuel Barbier) et 7 (Pr François Berger) du GIN, proposé sous mon impulsion et impliquant la participation de deux autres doctorants (A. Zaccaria Eq7, F.Pizzagalli Eq 5).

7.3 Publication en cours de soumission

Evaluation of a multiparametric qBOLD approach to map tissular oxygen saturation in non-human primates

BOUVIER Julien^{1,2,3}, ZACCARIA Affif^{1,2}, PIZZAGALLI Fabrizio, PhD^{1,2}, CHECHIN David, PhD³, PIALLAT Brigitte, PhD^{1,2}, SELEK Laurent, MD¹, BERGER François, MD PhD^{1,2,7}, TROPRES Irène, PhD^{4,5,6,7}, KRAINIK Alexandre, MD PhD^{1,2,7}, BARBIER Emmanuel L., PhD^{1,2}

¹ Inserm, U836, Grenoble, F-38042, France

² Université Joseph Fourier, Grenoble Institut des Neurosciences, UMR-S836, Grenoble, F-38042, France

³ Philips France (Healthcare activity), Suresnes, France

⁴ Université Joseph Fourier, Plate-forme IRMaGe, Grenoble, France.

⁵ Inserm, US17, Grenoble, France

⁶ Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), UMS3552, Grenoble, France

⁷ Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Grenoble, France

*Corresponding author:

Julien BOUVIER

Grenoble Institut des Neurosciences – U836

Team 5 «Functional NeuroImaging and Brain Perfusion»

UJF Site santé – BP 170

38042 Grenoble cedex 9

Tel: 33 4 56 52 05 88 / Fax: 33 4 56 52 05 98

julien.bouvier@ujf-grenoble.fr

Running title: Brain oxygenation in primates

Abstract

Alteration in oxygen metabolism appears in different physiological and pathological conditions and several estimates may be used to characterize tissue oxygenation. The present study was designed to evaluate a multiparametric qBOLD approach to map tissular oxygen saturation (StO_2) in seven anaesthetized non-human primates (NHPs) (*Macaca fascicularis*). A 3DT_1 sequence was acquired for tissue segmentation and to produce a template. A multi spin-echo, a multi gradient-echo, and a perfusion sequences were acquired to eventually map StO_2 . All parameters were estimated in gray matter (GM), white matter (WM). The intra individual variability of T_2 , T_2^* and StO_2 , measured on two animals was, in GM, 19.8%, 19.7% and 21.5% respectively, suggesting a good reproducibility of our imaging protocol in GM. StO_2 values in GM and in WM were $45.6 \pm 4.5\%$ and $37.9 \pm 2.9\%$, respectively. Cerebral metabolic rate of oxygen consumption (CMRO_2) was 7.5 ± 1.2 ml/100g/min in GM and 6.5 ± 0.8 ml/100g/min in WM. StO_2 and CMRO_2 in GM were correlated to the animal weight, a surrogate marker of the animal age.

Keywords: MRI, non-human primate, brain, blood oxygen level dependent (BOLD), tissular oxygen saturation (StO_2), cerebral blood volume (CBV).

Introduction

Alteration in brain oxygen metabolism appears in different conditions such as normal aging (D'Eposito et al., 2003; Ances et al., 2009), cerebral ischemia (Yamauchi et al., 1996) or neurodegenerative diseases (Buckner et al., 2005; Kitamura et al., 1988). Several estimates may be used to characterize tissue oxygenation. The partial pressure of O_2 provides quantitative information about tissue hypoxia, although difficult to map in clinical practice.

Another approach consists to measure the blood oxygenation level in brain tissue via the oxygen extraction fraction (OEF) or the oxygen saturation (SO_2) which represents the ratio of oxyhaemoglobin to total haemoglobin. In human, systemic arterial SO_2 (S_aO_2) noninvasively obtained with a finger pulse oximeter is about 95% whereas systemic venous SO_2 (S_vO_2) obtained by gas analysis of blood sample is approximately about 60%. The difference between S_aO_2 and S_vO_2 is the OEF. The latter varies with the cerebral metabolic rate of oxygen consumption ($CMRO_2$) and provides information about relative deficiencies in the blood supply compared with the tissue demand for oxygen (Powers et al., 1985).

The OEF or the $CMRO_2$ can be obtained using positron emission tomography (PET) and ^{15}O -labeled radioisotopes (Powers et al., 1985; Frackowiak et al., 1980). However, this equipment is not widely available and use ionizing radiations. The oxygen saturation (SO_2) may also be obtained using Near-InfraRed Spectroscopy (NIRS) (Pollard et al., 1996; Pollard et al., 1996), but NIRS is limited to the cortex and offers poor spatial resolution. Or one can use MRI (Christen et al., 2012).

MRI may be used in a PET-like manner: ^{17}O may be used. The use of this exogenous tracer is limited by its cost and the additional hardware required. A more

versatile approach is the use of the blood oxygenation level dependent (BOLD) contrast (Christen et al., 2012; Ogawa et al., 1990). Relative estimates of tissular oxygen saturation (StO_2) (i.e. the SO_2 at the level of a voxel) have thereby been obtained under normal or pathologic conditions, such as hypoxia (Prielmeier et al., 1994), hyper and hypocapnia (Jezzard et al., 1994) and ischemia (De Crespigny et al., 1992). Using calibrated BOLD signals, relative changes in CMRO_2 have been obtained (Davis et al., 1998; Hoge et al., 1999). Based on the work of An and Lin (An and Lin, 2000), He and Yablonskiy (2007) and Yablonskiy and Haacke (1994) introduced quantitative BOLD (qBOLD), an analysis of the various contributions to the transverse relaxation time (T_2^*). Recently, Christen et al. (2011, 2012) validated a different approach to quantify the BOLD signal on rodents. They focused their analysis on the late section of the Free Induction Decay (FID) to simplify the model and proposed to separately evaluate the contribution to the FID of the cerebral blood volume (CBV), the tissue T_2 , and the B_0 inhomogeneities. Estimates of StO_2 in brain lesions appear to be correlated to a reporter of hypoxia (Lemasson et al., 2012). Studies are in progress in awake human and the first results are encouraging (Christen et al., 2012; Bouvier et al., 2011). This approach has however never been evaluated in non-human primates (NHPs). Indeed, because of its size and complexity, the NHP brain is close to the human brain (Van Essen et al., 2004). NHPs have thus become an important model for neurosciences research and their study has significantly increased over the last decade (Andersen et al., 2002; Duong, 2010).

Quantitative measurements of CMRO_2 and StO_2 have been evaluated on NHPs by PET and results showed significant regional variation (Frykholm et al., 2000; Kudomi et al., 2005).

The aims of our study were: 1) to evaluate the feasibility of StO₂ mapping in NHPs, and 2) to test the effect of the factor “TISSUE” in the variability of StO₂ mapping.

Methods

Our protocol was approved by the local ethic committee. All animal procedures conformed strictly to the European community (EUVD 86/609/EEC) for the care and use of the laboratory animals and were performed under permits n°380924 and A3851610008 (for experimental and animal cares facilities) from the French Ministry of Agriculture.

Animals' preparation

This study was performed on 6 male and 2 female macaques (*Macaca fascicularis*) (7.7 ± 2.1 kg). One female was excluded due to artifacts on the perfusion sequence. Consequently, five animals underwent MRI once and 2 animals were submitted to MRI three times over three months to evaluate the reproducibility. Animals were anesthetized with an intramuscular injection of Ketamine (30 mg/kg, Imalgène®) and Xylazine (2 mg/kg). After sedation, a polyethylene catheter was inserted into the saphenous vein for injection of contrast agent.

MRI

Imaging was carried out on a 3T Achieva TX MR scanner (Philips Healthcare®), using a whole-body RF transmit and 32-channel head receive coils. NHPs were examined in dorsal decubitus position. Foam pads were inserted into the space between the primate's head and the interior lining of the MRI detector arrays to minimize head motion. The MRI acquisition protocol was conducted as follows (Fig 1):

- 3D axial, T_1 -weighted Turbo Field Echo (TFE), gradient-echo sequence with an inversion-recovery preparation module, for tissue segmentation (TR/TE = 16.4/4.6 ms, TFE shots = 164, TFE shot interval = 2248.5 ms, TI delay = 1160.2 ms, resolution = 0.5x0.5x1mm);

- Second order shimming in a voxel of interest covering the entire brain within the animal skull;
- 3D coronal, multi-gradient echo sequence (MGE3D) to obtain T_2^* estimates (10 slices, 17 echoes, TR = 180ms, $\Delta TE = 7.57$ ms, resolution = 0.5x0.5x0.8 mm, FOV = 160x160x20 mm);
- 2D coronal, multiple spin-echo sequence (MSME) to map T_2 (2 slices, TR= 1200 ms, 32 echoes, $\Delta TE = 9$ ms, resolution = 1x1x4mm, FOV= 160x160x20 mm);
- 2D, coronal, single-shot echo-planar imaging sequence (PERFUSION) to map perfusion using a dynamic susceptibility contrast approach (7 slices, TR= 500 ms, TE= 30 ms, resolution = 1x1x4 mm, FOV = 160x160x20 mm, 60 dynamics). A bolus of Gadolinium-DOTA (0.1 mmol/kg, Guerbet, France) was manually injected and flushed with 20 ml of saline.

All injections were performed manually by the same experimenter to achieve the most consistent bolus. The entire protocol lasted about 1h per primate. Excepted for the 3DT₁, all the sequences were acquired in coronal plane to minimize magnetic susceptibility artifacts.

Image analysis

Data analysis was performed using home-written Matlab routines (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA).

Perfusion. Data were converted into $\Delta R_2^*(t)$ as previously described (Pannetier et al., 2012). An arterial input function (AIF) was selected near the middle cerebral artery using a semi-automated approach. The $\Delta R_2^*(t)$ from each pixel was deconvolved with the AIF using an sSVD-based algorithm to obtain a residue function per pixel (Willats et al., 2012). CBV was estimated pixel-wise from the area under the

curve of the residue function. MTT was obtained from the full width half-maximum of the residue function and CBF was computed from the ratio CBV/MTT. To obtain quantitative CBV and CBF maps, the mean blood volume in gray matter (GM) (for segmentation, *cf.* below) and the mean blood flow in GM were normalized to 5% and 60 ml/100ml/min, respectively (Phelps et al., 1973; Eichling et al., 1975; Enlund et al., 1997).

StO₂ and CMRO₂. The MGE3D sequence was spatially averaged to correct for macroscopic magnetic field inhomogeneities (Christen et al., 2011). The final spatial resolution was that of the MSME and PERFUSION sequences. T₂^{*} and T₂ maps were obtained voxel-wise using a non-linear approach by fitting a monoexponential decay to the spatially averaged MGE3D and to the MSME images, respectively. Tissue oxygen saturation (StO₂) maps were calculated voxel-wise using:

$$\text{StO}_2 = 1 - (4/3 \cdot \pi \cdot \gamma \cdot B_0 \cdot \Delta\chi_0 \cdot \text{Hct} \cdot T_2' \cdot \text{CBV})^{-1} \quad [1]$$

where $1/T_2' = 1/T_2^* - 1/T_2$, $\Delta\chi_0 = 0.264$ ppm is the difference in magnetic susceptibilities between fully oxygenated and fully deoxygenated hemoglobin (Weisskoff et al., 1992), Hct = 0.357 is the microvascular hematocrit fraction (Christen et al., 2011), γ is the gyromagnetic ratio of proton, $B_0 = 3\text{T}$ is the strength of the main magnetic field. Eventually, the CMRO₂ was computed voxel-wise using:

$$\text{CMRO}_2 = \text{CaO}_2 \cdot \text{CBF} \cdot (1 - \text{StO}_2) \quad [2]$$

where CaO₂, the arterial oxygen content, was set to 21 ml O₂ / 100 ml of blood (An et al., 2001; West).

Excluded pixels. During the perfusion, StO₂ and CMRO₂ analysis, pixels for which the fit was not successful and pixels for which negative values were obtained (e.g. negative MTT) were set as excluded pixels. Exclusion was inherited across

processing steps (cf. Fig 1). For example, a pixel excluded in the T_2 map was thus excluded from the StO_2 map.

Segmentation and template. To our knowledge, there are no available templates for GM, WM and cerebrospinal fluid (CSF) regarding the *Macaca fascicularis*. Using our 7 NHP, we created an anatomical template and the prior probability maps following an approach similar to that of McLaren et al. (2009).

Anatomical images were skull-stripped using FSL's Brain Extraction tool (bet2) (Smith, 2002) and segmented into GM, WM and CSF with the "fast" FSL algorithm (FMRIB Analysis Group, University of Oxford, UK) (Zhang et al., 2001).

Template and mean parameter maps. For each NHP, the segmented images were registered to the anatomical template provided by Black et al. (2004, 2005). To initiate the registration, a manual rigid registration was performed, using the anterior commissure as the origin of the coordinate system for both the Black template and our images. Then, to assure a good alignment, the anatomical images were co-registered to the Black template using a mutual information based technique, implemented in SPM8 software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), and the co-registered parameters were applied to the segmented images and to the T_2 , T_2^* , R_2' , CBV, CBF, MTT, StO_2 and $CMRO_2$ maps.

In order to create a template, we used DARTEL registration method (Ashburner, 2007), which has demonstrated in humans good alignment capabilities for cortical areas (Klein et al., 2009), especially in the motor cortex (Pizzagalli et al., 2013). The final registration parameters (the DARTEL deformation fields) were applied to the segmented images and to the T_2 , T_2^* , R_2' , CBV, CBF, MTT, StO_2 and $CMRO_2$ maps. Eventually, mean T_2 , T_2^* , R_2' , CBV, CBF, MTT, StO_2 and $CMRO_2$ maps across the 7

NHP were obtained. In case of excluded pixel for one NHP, the average value of that pixel was computed across the values of the non-excluded pixels.

Probability maps. For each NHP, the binarized images obtained with the “fast” algorithm were used to create GM, WM, and CSF probability maps, as described in McLaren et al. (2009). For each NHP and each tissue type, the binary map was affine-registered to the Black template. An average image of each tissue type was then computed. Based on the voxel size ($0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ mm}^3$), a 1-mm wide smoothing kernel was applied to obtain a priory probability maps for each tissue type.

Statistical analysis

For each animal, the probability maps were co-registered to the T_2 map using SPM8. Thereby, mean T_2 , T_2^* , R_2' , CBV, CBF, MTT, StO_2 , $CMRO_2$ values were obtained per animal and per tissue type (WM, GM, and for the manually drawn 'globus pallidus' (GP) region of interest). We used SPSS v18® to conduct statistical analyses in order to test the effect of the factor "TISSUE" for each variable, using non-parametric Friedman tests and, when significant, post-hoc Wilcoxon tests. Correlations were tested using Spearman ρ coefficient. Statistical significance was set for $p < 0.05$.

Results

Parametric maps and template

Figure 2 shows representative maps obtained from one NHP (Fig. 2c-i) and the corresponding anatomical 3D T_1 image (Fig. 2a). Pixels from the CSF mask have been excluded from all maps, leaving for display the GM and WM pixels (Fig. 2b). A visual inspection indicated that the contrast in T_2 and T_2^* maps differ. For example, the GM/WM contrast was readily visible on the T_2 map while this pattern was lost in part on the T_2^* maps. However, the GP was clearly depicted on both maps. The number of included pixels in these two maps was high ($>99.5\%$ for GM and WM). On the CBV map, the major vascular structures were clearly visible. The GM/WM contrast was also detectable but was not as obvious as that of the T_2 map. The GP were not detectable on this CBV map. The same observations could be made for the CBF and MTT maps. The number of included pixels in CBV, CBF and MTT maps remained high ($91.8 \pm 0.1\%$ for GM and $96.0 \pm 0.1\%$ for WM). Overall, the WM appeared less perfused than GM, as expected. The contrast in the R_2' map was not as pronounced as that of T_2 and T_2^* maps. The highest R_2' values were found at the brain periphery, which could be ascribed to highly vascularized areas, and in the GP and caudate nucleus, which could be ascribed to the high iron content of these structures (Drayer et al., 1986). On the StO_2 map, the vascular structures depicted on the CBV map exhibited a high oxygenation level. The number of included pixels in the StO_2 maps ($50.3 \pm 0.1\%$ for GM and $47.2 \pm 0.1\%$ for WM) was smaller than for all previous maps. Excluded pixels were located at the brain periphery and in deep grey nuclei. The same holds for the $CMRO_2$ map, which exhibited by construction (Eq. [2]) the same included pixels than the StO_2 map. The contrast on the $CMRO_2$ map

differed from that of the StO₂ map. For example, the vascular structures were no longer detectable on the CMRO₂ map.

Figure 3 shows the template obtained for GM (a), WM (b) and CSF (c). All slices were positioned perpendicular to the anterior commissure-posterior commissure plane (d).

Using the probability maps of GM and a threshold of 0.5, we obtained average volumes for GM, WM, and CSF of $1.14 \times 10^5 \text{ mm}^3$, $1.19 \times 10^5 \text{ mm}^3$ and $0.46 \times 10^5 \text{ mm}^3$, respectively. These figures yielded a WM/GM ratio of 1.04, a value comparable to that of macaca and chimpanzee (Zhang et al., 2000).

Figure 4 shows parametric maps averaged across the 7 NHPs. The overall pattern of each map is similar to that described in Fig. 2 and obtained for one NHP. The main vascular structures are clearly visible on the T₂, CBV and CBF maps. The GM/WM contrast is clearly detected on the MTT map. The StO₂ map shows a high StO₂ in insula area. This pattern is also observed on the CMRO₂ map, but is less pronounced.

Cerebral hemodynamic and metabolism

Two animals were monitored three times over three months. Figure 5 shows the evolution of T₂, T₂^{*} and StO₂ for these two animals. The variability of T₂, T₂^{*} and StO₂ ((max-min)/mean) was, in GM, 19.8%, 19.7% and 21.5% respectively, and, in WM 5.3%, 27.8% and 40.1% respectively. The variability of T₂, T₂^{*} and StO₂ was in GP 13.4%, 26.6% and 86.3%. These results suggest a good reproducibility of our imaging protocol in GM.

Figure 6 summarizes the mean estimates of each parameter for GM, WM, and GP. For each variable, we present in Table 1 and Figure 6 the mean values \pm standard

deviation ($m \pm sd$) obtained from the 2 slices centered on the anterior commissure (Fig. 3d).

For every parameter, Friedman tests showed significant effects of the factor "TISSUE".

Relaxation

In brief, post-hoc comparisons showed that T_2 and T_2^* were higher in GM than in WM and GP, and higher in WM than GP. R_2' was higher in GP than in WM and GM, and higher in GM than in WM (Table1, Figure 6). None of these variables were correlated with the animal weight, a surrogate marker of the animal age (Moss et al., 1997).

Perfusion

Post-hoc comparisons showed that CBV and CBF were higher in GM than in WM and GP. MTT was shorter in GM than in WM (Table1, Figure 6). The CBV was correlated with the animal weight in the GM only ($p=0.86$; $p<0.02$). Neither CBF nor MTT was correlated with the animal weight.

Oxygenation

Post-hoc comparisons showed that StO_2 and $CMRO_2$ were higher in GM than in WM and GP, and higher in WM than in GP (Table1, Figure 6). The StO_2 was correlated with the animal weight in the GM ($p=0.86$; $p<0.02$) and the WM ($p=0.89$; $p<0.01$). The $CMRO_2$ was negatively correlated with the animal weight in the GM ($p=-0.96$; $p<0.001$) and the WM ($p=-0.89$; $p<0.01$) (Figure 7).

To understand the difference of included pixels between the StO_2 maps and the other maps (T_2 , T_2^* and CBV), Figure 8(b-e) shows the measurements obtained from 4 representative pixels in the brain (8a): one included pixel located in GM, one excluded pixel in the GP, one included pixel in WM, and one excluded pixel in WM. Pixels in GM were excluded when the R_2' became too large (Fig. 8b-c). In the GP,

the reduction in T_2^* – and thus the increase in R_2' – may be ascribed to the high iron content of this structure. At the brain periphery, large vascular structures and/or shim effect may reduce the voxel T_2^* beyond the effect of the intravoxel deoxyhemoglobin. Pixels in WM (Fig. 8d-e) were excluded when the CBV becomes too small for the R_2' , as simulated on Fig. 8f using Eq. [1]. This simulation showed that StO_2 became negative when the CBV decreased for high R_2' values. The behavior of these four pixels was representative of the behavior of all the excluded pixels in this study. Indeed, the T_2 of excluded GM (107.5 ± 7.9 ms) and WM (89.2 ± 7.7 ms) pixels matches that of included GM (106.8 ± 6.0 ms) and WM (90.1 ± 5.2 ms) pixels. The T_2^* of excluded GM and WM pixels (37.7 ± 4.2 ms and 40.0 ± 2.6 ms, resp.) were lower than that of included pixels (49.7 ± 4.5 ms and 46.9 ± 2.9 ms, resp.). Similarly, the CBV of excluded GM and WM pixels (3.0 ± 0.3 and $2.6 \pm 0.4\%$, resp.) was lower than that of included pixels (4.8 ± 0.04 and $3.8 \pm 0.4\%$, resp.).

Discussion

This study describes a new multiparametric qBOLD approach to evaluate tissular oxygen saturation in NHPs. Quantitative StO₂ and CMRO₂ maps were obtained in 7 anesthetized NHPs and measured in GM, WM and GP. The noise level in the maps was low enough so that the gray/white matter anatomy could be identified. The mean StO₂ values in GM and in WM are 45.6±4.5% and 37.9±2.9%, respectively. CMRO₂ was 7.5±1.2 ml/100g/min in GM and 6.5±0.8 ml/100g/min in WM. A correlation between the NHP weight, a surrogate marker of age, and StO₂ and CMRO₂ was obtained.

Template

A gray/white matter template was constructed for the purpose of this study and is, to our knowledge, the first template for *Macaca fascicularis*. We thus made it freely available at <http://neurosciences.ujf-grenoble.fr/equipe5>.

Mean parameter values

The variability of T₂, T₂^{*} and StO₂ suggest a good reproducibility of the imaging protocol in GM. The variability of T₂ and T₂^{*} in GP was less than 20%. An accurate monitoring of T₂ and T₂^{*} in deep gray nuclei might prove of interest for the follow-up of Parkinson models (Bartzokis et al., 1999).

As expected, T₂ in GM differed from that of WM. For both tissue types, T₂ values are similar to those of Wansapura et al. (1999) and Bouvier et al. (2011), but differ from those of Christen et al. (2012). Results from these three studies were obtained in awake humans. In our study, T₂^{*} values in GM and WM were comparable. This result was similar to reported by Christen et al. (2012), but differs from Bouvier et al. (2011)

(two human studies). Compared to GM and WM, T_2 and T_2^* decreased in the GP, which was consistent with the presence of iron in the basal ganglia, has consistently been found in most of the studies (Bartzokis et al. 1999).

MRI reported quantitative GM CBF of 104 ± 3 ml/100g/min and 45 ± 6 ml/100g/min for GM and WM respectively in isoflurane-anesthetized macaque monkeys (Zhang et al., 2007). PET reported quantitative CBF of 23-43 ml/100g/min (whole-brain) in propofol-anesthetized monkeys (Willats et al., 2012), and GM CBF value of 56-68 ml/100g/min in the cerebral cortex and a WM CBF value of 34 ml/100g/min in ketamine-anesthetized monkeys (Enlund et al., 1997). Due to the influence of the type of anesthesia, we chose a mean GM CBF value of 60 ml/100g to normalize our MRI perfusion data. The GM to WM CBF ratio was 1.4. This value, independent of the normalization factor used in this study, is close to what has been observed in awake humans with MRI (1.7) (Talagala et al., 2004) and PET (2.0) (Ye et al., 2000). The GM to WM CBV ratio was 1.3, which was consistent with previous reports obtained in humans with MRI (An and Lin, 2000).

StO₂ values were lower than what has been observed in awake humans (Christen et al., 2012; Bouvier et al., 2011) but were within the range of previously reported PET values (between 39 and 54%) obtained in 6 primates (*Macaca fascicularis*) anesthetized with ketamine (10 mg/kg intramuscularly) (Kudomi et al., 2005). This difference between human and primate StO₂ could be ascribed to anesthesia but anesthesia is unlikely to decrease the StO₂. The difference in haemoglobin may better explain this difference in StO₂. Indeed, the dissociation curve of haemoglobin in macaque (Altman et al., 1958) differs from the human one. CMRO₂ maps obtained in this study show a higher spatial resolution than what was previously obtained with PET (Frykholm et al., 2000; Kudomi et al., 2005). Both MRI (this study) and PET

(Frykholm et al., 2000; Kudomi et al., 2005) exhibit similar heterogeneous patterns in the CMRO₂ maps. CMRO₂ values obtained in this study are however higher than that reported in (Kudomi et al., 2005), a difference due in part to the higher CBF value used in this study.

In this study, we observed that numerous pixels were excluded in both GM and WM. Pixels were excluded for two reasons. First, it occurred when the difference between T₂^{*} and T₂ (i.e. R₂') cannot be explained by deoxyhemoglobin only or in other words, when the R₂' was too large for the CBV (Fig. 8f). The increase in R₂' can arise from blood, shim issues, or tissue type. Regarding the blood contribution to R₂' , we used a human value for $\Delta\chi_0$. However, as stated above, the dissociation curve differs between human and primate (Ye et al. 2000). Thus, the $\Delta\chi_0$ for primate hemoglobin might differ from that of human. The impact of shim on T₂^{*} may be addressed by increasing the spatial resolution of the MGE 3D sequence and/or by using correction methods, such as the one described in Christen et al. (2011). The impact of tissue type on T₂^{*} might be addressed by measuring the tissue iron and/or myelin content and orientation (Sati et al., 2012). To account for these contributions, the mathematical model used in this study would have to be extended (Bouvier et al., 2013).

Second, pixels exclusion occurred when the CBV became too low. In our analysis, the reduction in CBV between excluded and included pixels (about 35%) was larger than the reduction in T₂^{*} (about 17%) for both GM and WM. This heterogeneity in the CBV estimates within either GM or WM is surprising. The bolus tracking technique used in this study is also sensitive to shim. Moreover, the use of a gradient echo EPI weighs the CBV maps towards large vessels. The use of a spin-echo EPI could reduce the sensitivity of the technique to shim and weigh the CBV maps towards the

microvascular CBV. An alternative would be the use of iron oxide particles to obtain CBV maps (Valable et al., 2008; Christen et al., 2012).

Oxygenation and age

Despite these limitations, $CMRO_2$ seemed to be influenced by the age of the animals. Indeed, $CMRO_2$ decreased with weight, a surrogate marker of age. However, CBV and CBF were normalized so the effects of age on these two parameters were not accounted for in this study. The change in oxygen content with age was consistent with the data: T_2 was stable with weight but T_2^* increased with weight in the GM ($p=0.82$; $p<0.05$). According to the human literature, CBV and CBF decreased with age (Knutsson et al., 2007; Leenders et al., 1990). As simulated in Fig. 8f, a decrease in CBV yielded a decrease in StO_2 . Thereby, a decrease in CBV with age would have reduced the slope of StO_2 versus age but would have increased the slope of $CMRO_2$ versus age. A decrease in CBF with age would have reduced the slope of $CMRO_2$ versus age. Even if the absolute quantitative estimates obtained in this study were not accurate, the change of StO_2 and $CMRO_2$ with age was consistent with what has previously been reported in awake humans (Leenders et al., 1990; Zhang et al., 2010). To obtain quantitative CBF maps, and thereby more reliable $CMRO_2$ estimates, arterial-spin-labeling techniques could be used. To obtain quantitative CBV maps, a more reliable approach would be the above mentioned use of iron oxide particles.

Conclusion

This study shows that tissular oxygen saturation may be measured in a single MR exam from three MR sequences with good spatial resolution in NHP. This technique may be applied to monitor primate model of diseases such as glioma, stroke or Parkinson (Brownell et al., 2003).

References

1. D'Esposito M, Deouell LY, Gazzaley A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nature reviews Neuroscience* 2003;4(11):863-872.
2. Ances BM, Liang CL, Leontiev O, Perthen JE, Fleisher AS, Lansing AE, Buxton RB. Effects of aging on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and blood oxygenation level dependent responses to visual stimulation. *Human brain mapping* 2009;30(4):1120-1132.
3. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Nakamura K, Yamamoto Y, Yonekura Y, Konishi J, Kimura J. Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1996;61(1):18-25.
4. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, Sheline YI, Klunk WE, Mathis CA, Morris JC, Mintun MA. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2005;25(34):7709-7717.
5. Kitamura S, Ujike T, Kuroki S, Sakamoto S, Soeda T, Iio M, Terashi A. [Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Parkinson's disease]. *No to shinkei = Brain and nerve* 1988;40(10):979-985.
6. Powers WJ, Raichle ME. Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1985;16(3):361-376.
7. Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *Journal of computer assisted tomography* 1980;4(6):727-736.
8. Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T, Stoddart HF. Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo. *Anesthesia and analgesia* 1996;82(2):269-277.
9. Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T, Widman R. The influence of carbon dioxide and body position on near-infrared spectroscopic assessment of cerebral hemoglobin oxygen saturation. *Anesthesia and analgesia* 1996;82(2):278-287.
10. He X, Yablonskiy DA. Quantitative BOLD: mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction: default state. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2007;57(1):115-126.
11. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990;87(24):9868-9872.
12. Prielmeier F, Nagatomo Y, Frahm J. Cerebral blood oxygenation in rat brain during hypoxic hypoxia. *Quantitative MRI of effective transverse relaxation rates. Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1994;31(6):678-681.

13. Jezzard P, Heineman F, Taylor J, DesPres D, Wen H, Balaban RS, Turner R. Comparison of EPI gradient-echo contrast changes in cat brain caused by respiratory challenges with direct simultaneous evaluation of cerebral oxygenation via a cranial window. *NMR in biomedicine* 1994;7(1-2):35-44.
14. De Crespigny AJ, Wendland MF, Derugin N, Kozniowska E, Moseley ME. Real-time observation of transient focal ischemia and hyperemia in cat brain. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1992;27(2):391-397.
15. Davis TL, Kwong KK, Weisskoff RM, Rosen BR. Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95(4):1834-1839.
16. Hoge RD, Atkinson J, Gill B, Crelier GR, Marrett S, Pike GB. Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96(16):9403-9408.
17. Yablonskiy DA, Haacke EM. Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1994;32(6):749-763.
18. An H, Lin W. Quantitative measurements of cerebral blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2000;20(8):1225-1236.
19. Christen T, Lemasson B, Pannetier N, Farion R, Segebarth C, Remy C, Barbier EL. Evaluation of a quantitative blood oxygenation level-dependent (qBOLD) approach to map local blood oxygen saturation. *NMR in biomedicine* 2011;24(4):393-403.
20. Christen T, Lemasson B, Pannetier N, Farion R, Remy C, Zaharchuk G, Barbier EL. Is t_2^* enough to assess oxygenation? Quantitative blood oxygen level-dependent analysis in brain tumor. *Radiology* 2012;262(2):495-502.
21. Lemasson B, Christen T, Serduc R, Maisin C, Bouchet A, Le Duc G, Remy C, Barbier EL. Evaluation of the Relationship between MR Estimates of Blood Oxygen Saturation and Hypoxia: Effect of an Antiangiogenic Treatment on a Gliosarcoma Model. *Radiology* 2012;265(3):743-752.
22. Christen T, Ni W, Qiu D, Schmiedeskamp H, Bammer R, Moseley M, Zaharchuk G. High-resolution cerebral blood volume imaging in humans using the blood pool contrast agent ferumoxytol. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2012.
23. Bouvier JY, Tropres I, Villien M, Grand S, Jaillard A, Eker O, Detante O, Chechin D, Le Bas J-F, Krainik A, Barbier EL. Evaluation of a new qBOLD approach to map local blood oxygen saturation in human brain. 2011 05; Montreal, Canada. *Proceeding of the 19th Scientific Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*.
24. Van Essen DC. Surface-based approaches to spatial localization and registration in primate cerebral cortex. *NeuroImage* 2004;23 Suppl 1:S97-107.
25. Andersen AH, Zhang Z, Barber T, Rayens WS, Zhang J, Grondin R, Hardy P, Gerhardt GA, Gash DM. Functional MRI studies in awake rhesus monkeys: methodological and analytical strategies. *Journal of neuroscience methods* 2002;118(2):141-152.

26. Duong TQ. Diffusion tensor and perfusion MRI of non-human primates. *Methods* 2010;50(3):125-135.
27. Frykholm P, Andersson JL, Valtysson J, Silander HC, Hillered L, Persson L, Olsson Y, Yu WR, Westerberg G, Watanabe Y, Langstrom B, Enblad P. A metabolic threshold of irreversible ischemia demonstrated by PET in a middle cerebral artery occlusion-reperfusion primate model. *Acta neurologica Scandinavica* 2000;102(1):18-26.
28. Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, Kim KM, Iida H. Rapid quantitative measurement of CMRO(2) and CBF by dual administration of (15)O-labeled oxygen and water during a single PET scan-a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2005;25(9):1209-1224.
29. Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Guckel F, Lorenz WJ. Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1994;193(3):637-641.
30. Pannetier N, Lemasson B, Christen T, Tachrount M, Tropres I, Farion R, Segebarth C, Remy C, Barbier EL. Vessel size index measurements in a rat model of glioma: comparison of the dynamic (Gd) and steady-state (iron-oxide) susceptibility contrast MRI approaches. *NMR in biomedicine* 2012;25(2):218-226.
31. Willats L, Calamante F. The 39 steps: evading error and deciphering the secrets for accurate dynamic susceptibility contrast MRI. *NMR in biomedicine* 2012.
32. Phelps ME, Grubb RL, Jr., Ter-Pogossian MM. Correlation between PaCO₂ and regional cerebral blood volume by x-ray fluorescence. *Journal of applied physiology* 1973;35(2):274-280.
33. Eichling JO, Raichle ME, Grubb RL, Jr., Larson KB, Ter-Pogossian MM. In vivo determination of cerebral blood volume with radioactive oxygen-15 in the monkey. *Circulation research* 1975;37(6):707-714.
34. Enlund M, Andersson J, Hartvig P, Valtysson J, Wiklund L. Cerebral normoxia in the rhesus monkey during isoflurane- or propofol-induced hypotension and hypocapnia, despite disparate blood-flow patterns. A positron emission tomography study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1997;41(8):1002-1010.
35. Spees WM, Yablonskiy DA, Oswood MC, Ackerman JJ. Water proton MR properties of human blood at 1.5 Tesla: magnetic susceptibility, T(1), T(2), T*(2), and non-Lorentzian signal behavior. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2001;45(4):533-542.
36. Koga T, Kanefuji K, Nakama K. Individual reference intervals of hematological and serum biochemical parameters in cynomolgus monkeys. *International journal of toxicology* 2005;24(5):377-385.
37. An H, Lin W, Celik A, Lee YZ. Quantitative measurements of cerebral metabolic rate of oxygen utilization using MRI: a volunteer study. *NMR in biomedicine* 2001;14(7-8):441-447.
38. West J. Pulmonary physiology and pathophysiology: an integrated, case-based approach. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
39. McLaren DG, Kosmatka KJ, Oakes TR, Kroenke CD, Kohama SG, Matochik JA, Ingram DK, Johnson SC. A population-average MRI-based atlas collection of the rhesus macaque. *NeuroImage* 2009;45(1):52-59.
40. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping* 2002;17(3):143-155.

41. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE transactions on medical imaging* 2001;20(1):45-57.
42. Black KJ, Koller JM, Snyder AZ, Perlmuter JS. Atlas template images for nonhuman primate neuroimaging: baboon and macaque. *Methods in enzymology* 2004;385:91-102.
43. JM B, JM K, JS P. Template images for Neuroimaging in *Macaca fascicularis*. 2005 11/2005; Washington DC. Society for Neuroscience. p No. 454.418.
44. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 2007;38(1):95-113.
45. Klein A, Andersson J, Ardekani BA, Ashburner J, Avants B, Chiang MC, Christensen GE, Collins DL, Gee J, Hellier P, Song JH, Jenkinson M, Lepage C, Rueckert D, Thompson P, Vercauteren T, Woods RP, Mann JJ, Parsey RV. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *NeuroImage* 2009;46(3):786-802.
46. Pizzagalli F, Auzias G, Delon-Martin C, Dojat M. Local landmark alignment for high-resolution fMRI group studies: Toward a fine cortical investigation of hand movements in human. *Journal of neuroscience methods* 2013.
47. Drayer B, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R, Johnson GA. MRI of brain iron. *AJR American journal of roentgenology* 1986;147(1):103-110.
48. Zhang K, Sejnowski TJ. A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000;97(10):5621-5626.
49. Moss MB, Killiany RJ, Lai ZC, Rosene DL, Herndon JG. Recognition memory span in rhesus monkeys of advanced age. *Neurobiology of aging* 1997;18(1):13-19.
50. Fujita N, Shinohara M, Tanaka H, Yutani K, Nakamura H, Murase K. Quantitative mapping of cerebral deoxyhemoglobin content using MR imaging. *NeuroImage* 2003;20(4):2071-2083.
51. Bouvier J, Castellani S, Debacker C, Pannetier N, Tropres I, Krainik A, Barbier EL. Evaluation of multiparametric qBOLD in white matter: a simulation study. 2013 /04; Salt Lake City (Etats-Unis). *Proceedings of the 21th Scientific Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*.
52. Wansapura JP, Holland SK, Dunn RS, Ball WS, Jr. NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 1999;9(4):531-538.
53. Bartzokis G, Cummings JL, Markham CH, Marmarelis PZ, Treciokas LJ, Tishler TA, Marder SR, Mintz J. MRI evaluation of brain iron in earlier- and later-onset Parkinson's disease and normal subjects. *Magnetic resonance imaging* 1999;17(2):213-222.
54. Zhang X, Nagaoka T, Auerbach EJ, Champion R, Zhou L, Hu X, Duong TQ. Quantitative basal CBF and CBF fMRI of rhesus monkeys using three-coil continuous arterial spin labeling. *NeuroImage* 2007;34(3):1074-1083.
55. Talagala SL, Ye FQ, Ledden PJ, Chesnick S. Whole-brain 3D perfusion MRI at 3.0 T using CASL with a separate labeling coil. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2004;52(1):131-140.
56. Ye FQ, Berman KF, Ellmore T, Esposito G, van Horn JD, Yang Y, Duyn J, Smith AM, Frank JA, Weinberger DR, McLaughlin AC. H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magnetic*

- resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2000;44(3):450-456.
57. Valable S, Lemasson B, Farion R, Beaumont M, Segebarth C, Remy C, Barbier EL. Assessment of blood volume, vessel size, and the expression of angiogenic factors in two rat glioma models: a longitudinal in vivo and ex vivo study. *NMR in biomedicine* 2008;21(10):1043-1056.
 58. Altman PL, Gibson JFJ, Wang Cc. *Handbook of respiration*. Philadelphia, Pa.: W. B. Saunders Co.; 1958.
 59. Knutsson L, Borjesson S, Larsson EM, Risberg J, Gustafson L, Passant U, Stahlberg F, Wirestam R. Absolute quantification of cerebral blood flow in normal volunteers: correlation between Xe-133 SPECT and dynamic susceptibility contrast MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2007;26(4):913-920.
 60. Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, Gibbs JM, Wise RJ, Hatazawa J, Herold S, Beaney RP, Brooks DJ, Spinks T, Rhodes C, Frackowiak RS. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain : a journal of neurology* 1990;113 (Pt 1):27-47.
 61. Zhang Y, Peng YY, Chen GY, Chen WF. Cerebral blood flow, cerebral blood volume, oxygen utilization and oxygen extraction fraction: the influence of age]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University* 2010;30(6):1237-1239.

Table and figures

	T_2	T_2^*	CBV	CBF	MTT	R_2'	StO ₂	CMRO ₂
	m±sd	m±sd	m±sd	m±sd	m±sd	m±sd	m±sd	m±sd
GM	106.8 ± 6.1	49.8 ± 4.5	4.8 ± 0.2	61.1 ± 1.7	2.2 ± 1.1	12.7 ± 2.2	45.6 ± 4.5	7.5 ± 1.2
WM	90.1 ± 5.2	46.9 ± 2.9	3.8 ± 0.4	44.7 ± 3.9	2.4 ± 1.3	11.5 ± 1.6	37.9 ± 2.9	6.5 ± 0.8
GP	59.0 ± 5.2	25.1 ± 5.0	3.7 ± 0.7	40.8 ± 9.9	1.9 ± 0.4	27.3 ± 6.8	3.1 ± 1.7	0.9 ± 0.5

Table 1. T_2^* , T_2 , CBV, CBF, MTT, R_2' , StO₂ and CMRO₂ values averaged (m±sd) across the seven anaesthetized macaques for GM, WM and GP.

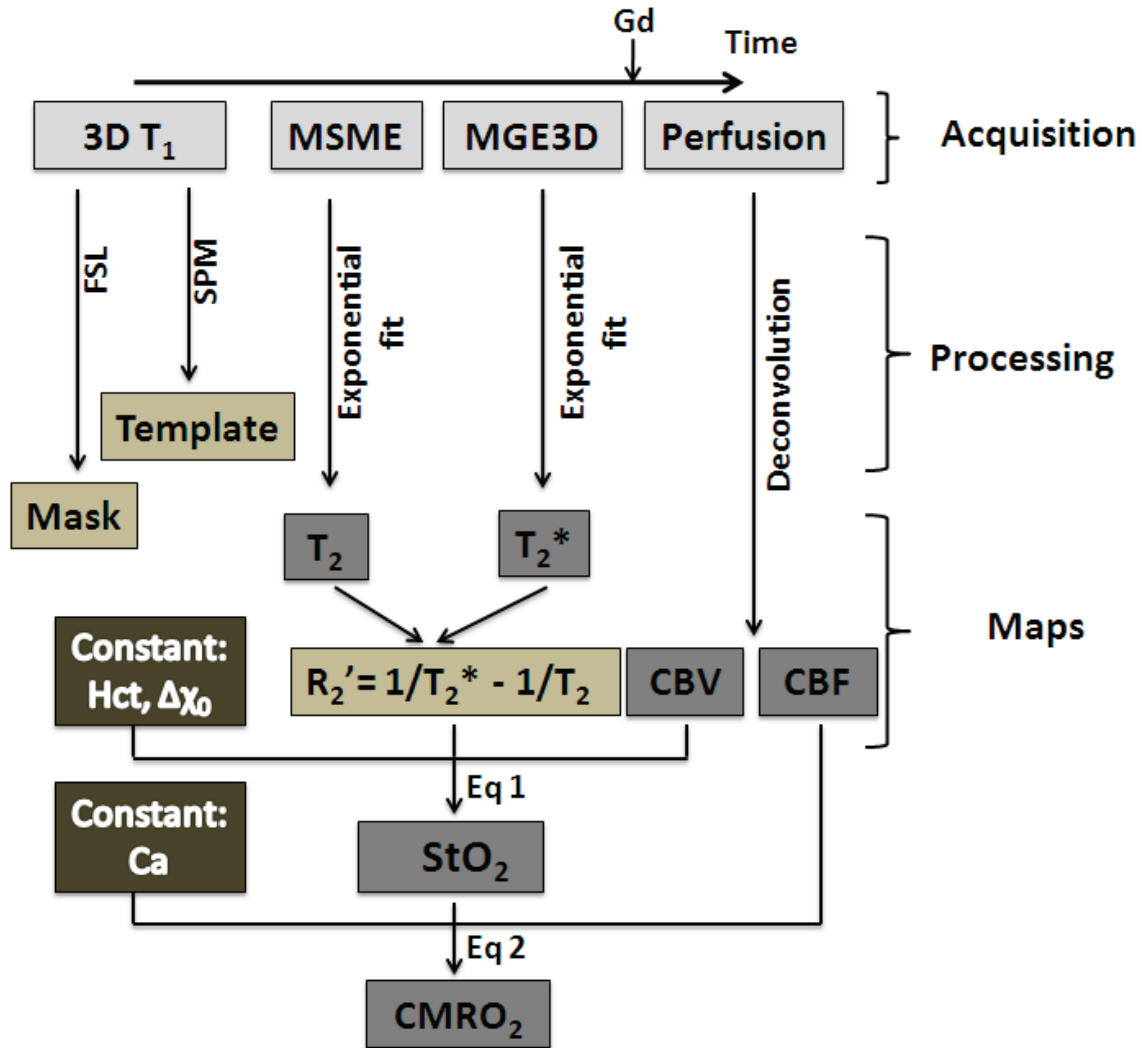


Figure 1. Diagram of the acquisition and processing schemes to obtain the anatomical template, the GM and WM masks, and the StO₂ and CMRO₂ maps. Hct: haematocrit. Δχ: change in magnetic susceptibility between oxy and deoxyhemoglobin. Ca: arterial oxygen content. Gd: Gadolinium-DOTA injection. FSL: FMRI Software Library. SPM: Statistical Parametric Mapping.

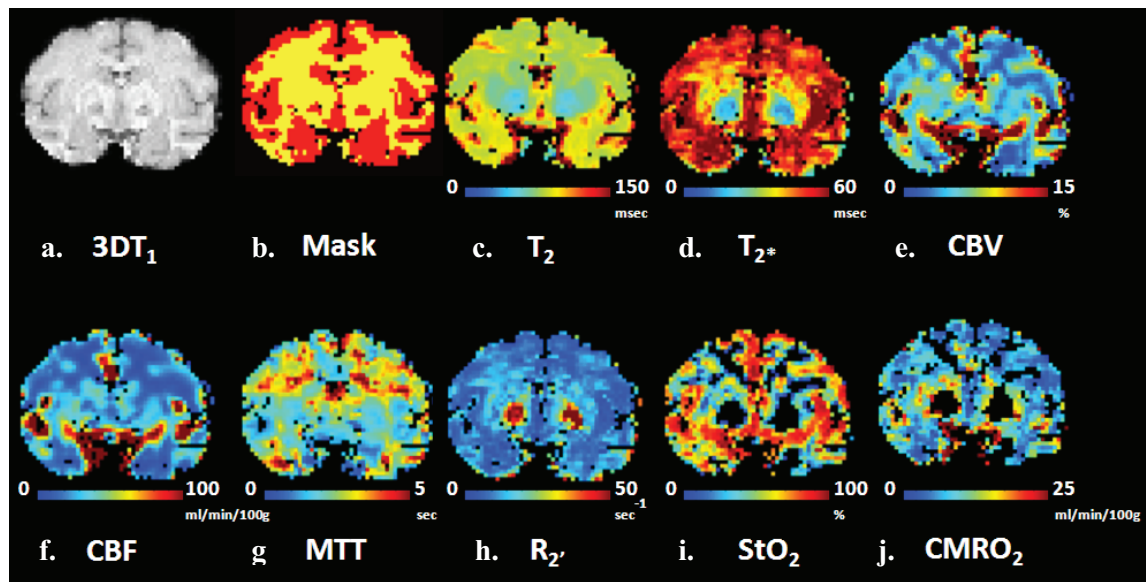


Figure 2. Anatomic 3DT₁ (a), mask (b) and parametric maps (T₂ (c), T₂^{*} (d), CBV (e), CBF (f), MTT (g), R₂' (h), StO₂ (i) and CMRO₂ (j)) obtained in one representative NHP at 3T.

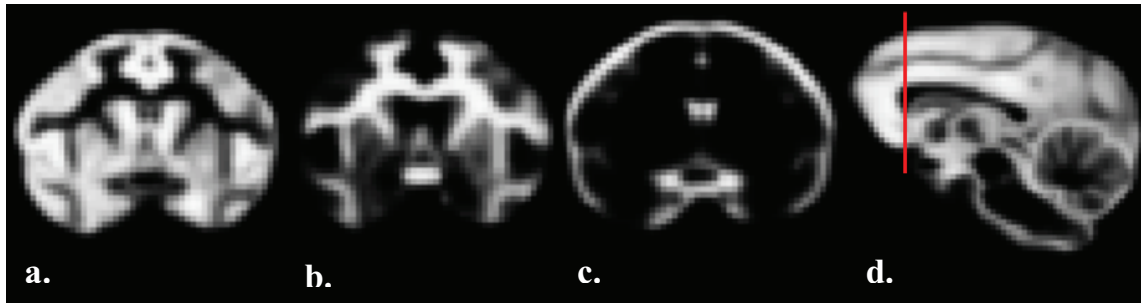


Figure 3. Template obtained for gray matter (**a**), white matter (**b**) and cerebrospinal fluid (**c**). First slice centered on the anterior commissure (**d**).

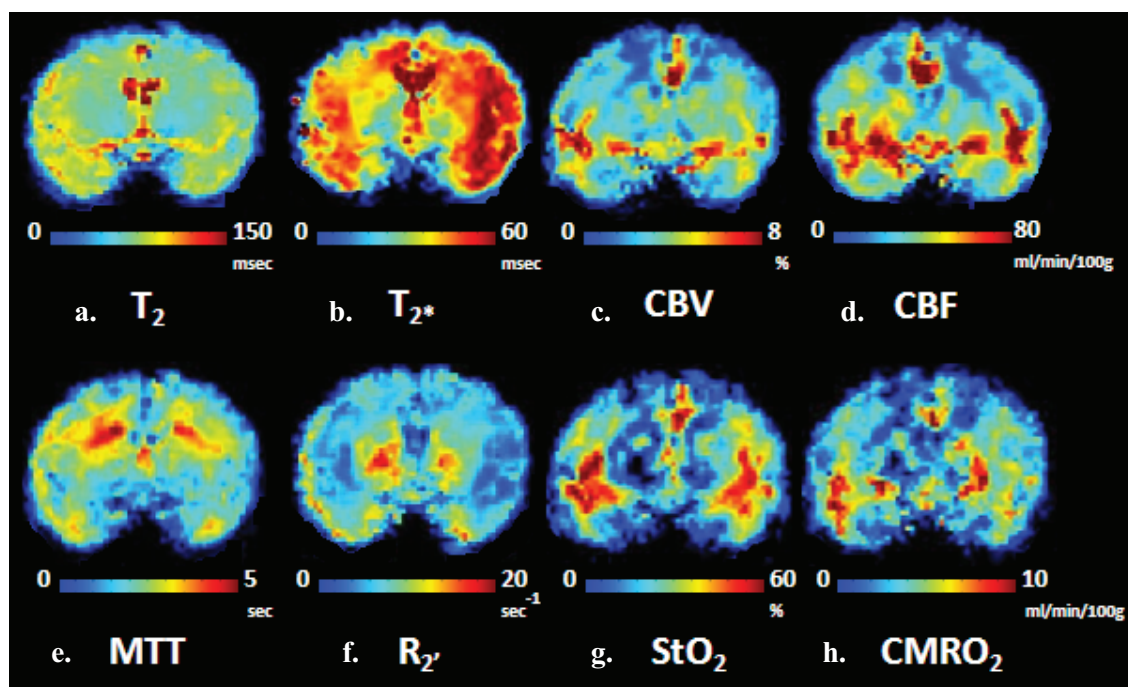


Figure 4. Parametric maps (T_2 (a), T_2^* (b), CBV (c), CBF (d), MTT (e), R_2' (f), StO_2 (g) and $CMRO_2$ (h)) averaged in 7 anaesthetized NHPs at 3T.

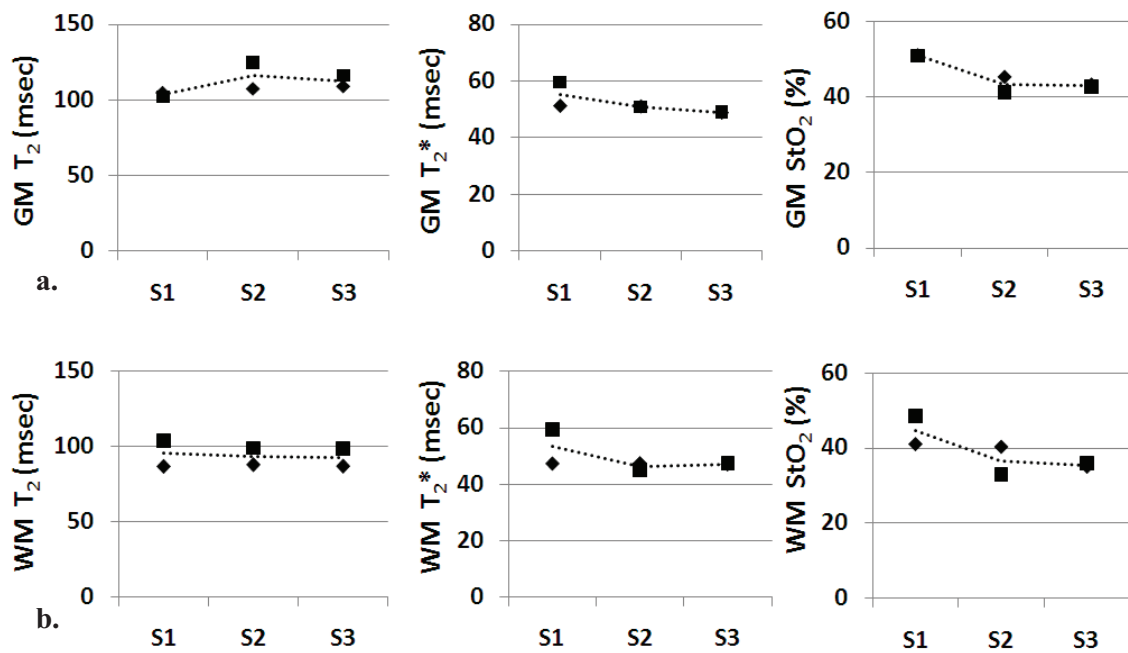


Figure 5. Follow-up of T_2 , T_2^* and StO_2 for two primates over three months (three MRI sessions) for GM (a) and WM (b).

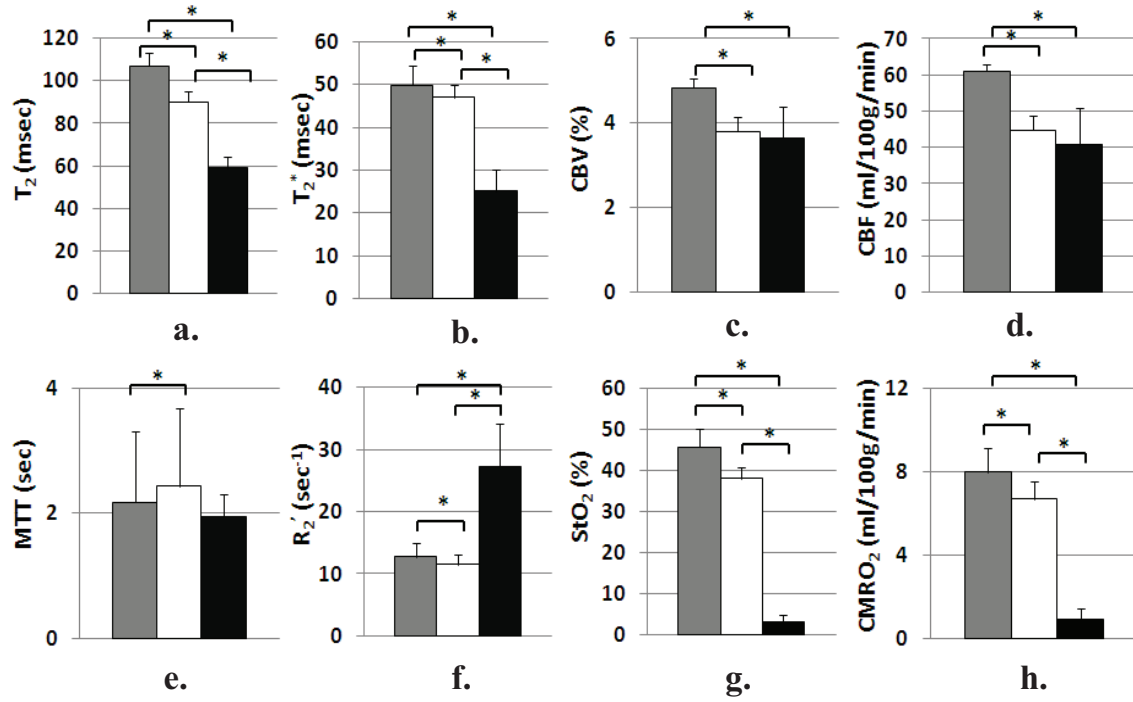


Figure 6. T_2 (a), T_2^* (b), CBV (c), CBF (d), MTT (e), R_2' (f), StO₂ (g) and CMRO₂ (h) values averaged across the seven anaesthetized macaques for GM (gray bar), WM (white bar), and globus pallidus (black bar). Mean±Standard deviation. * : p<0.05

Figure 7.

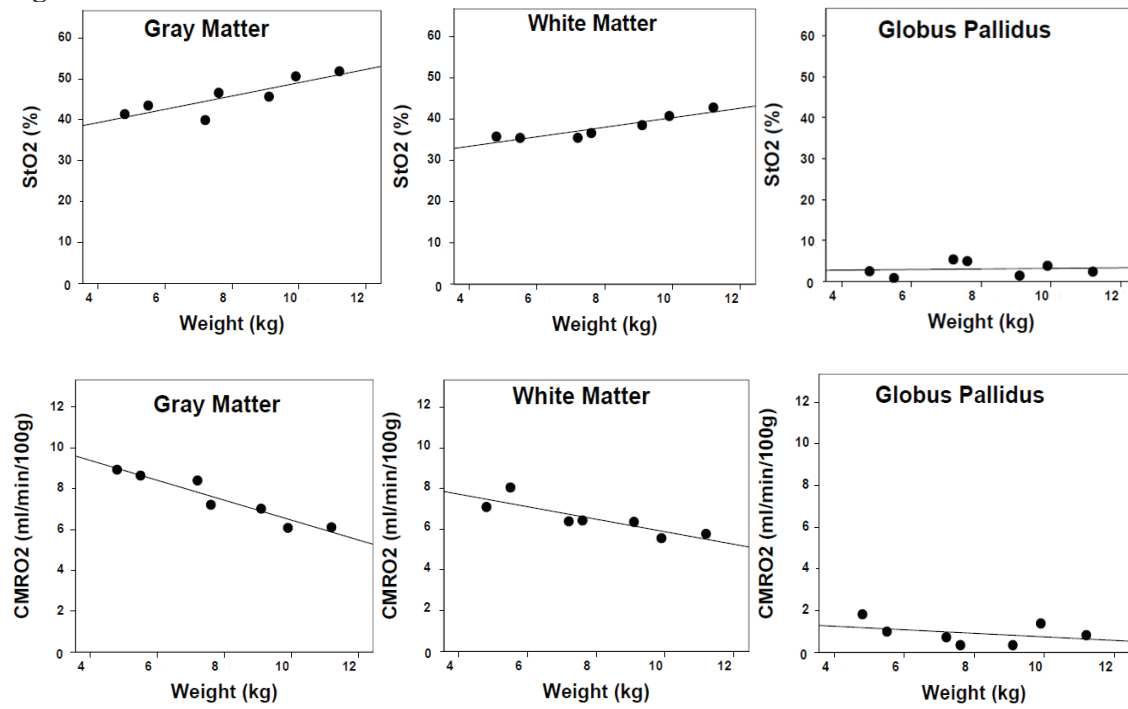


Figure 7. StO₂ (top line) and CMRO₂ (bottom line) in GM, WM and GP as a function of weight in 7 anaesthetized macaques.

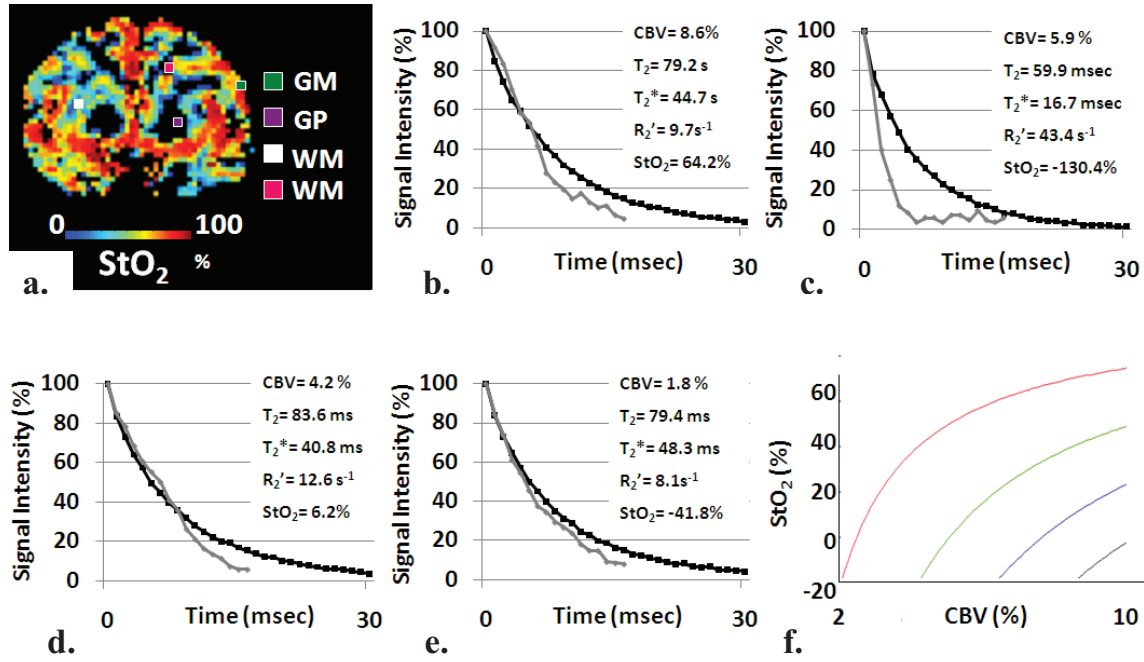


Figure 8. T_2 (black line) and T_2^* (gray line) measurements obtained from 4 pixels in the brain (a): one located in gray matter and included in the analysis ($StO_2 > 0$) (b), one in the GP and excluded from the analysis ($StO_2 < 0$) (c), one in white matter included in the analysis ($StO_2 > 0$) (d) and one in white matter excluded from the analysis ($StO_2 < 0$) (e). Numerical simulation (f), based on Eq. [1], showing StO_2 as a function of CBV and for $B_0 = 3T$, $\Delta\chi = 0.264\text{ppm}$, $Hct = 0.375$, $g = 2.67 \cdot 10^8 \text{ rad/s/T}$, and several values of $R_2' = 1/T_2^* - 1/T_2$: (f) $R_2' = 8 \text{ s}^{-1}$ (red) $R_2' = 16 \text{ s}^{-1}$ (green) $R_2' = 24 \text{ s}^{-1}$ (blue) $R_2' = 32 \text{ s}^{-1}$ (black).

7.4 Discussion complémentaire et conclusion

Nous avons montré dans cette étude que les valeurs de StO_2 obtenues étaient de l'ordre de 40%, en accord avec celles décrites dans la littérature en TEP sur le primate non-humain. Une corrélation a également été observée entre les paramètres d'oxygénation et le poids de l'animal qui est un marqueur de l'âge de l'animal. Notre méthode semble donc suffisamment : 1°) précise pour retrouver des valeurs voisines de celles observées avec la technique de référence dans l'étude de l'oxygénation à savoir la TEP ; et 2°) sensible pour observer des modifications d'oxygénation liées à l'âge. Bien entendu, ces résultats sont obtenus sur une petite population de primates et il conviendrait d'élargir l'étude à un plus grand nombre d'animaux pour confirmer ces observations.

Toutefois, malgré des résultats encourageants, certains problèmes demeurent. Le nombre de pixels non calculés sur les cartographies de StO_2 est assez important et ceci pourrait être dû à l'utilisation d'un modèle biophysique incomplet, à un problème de quantification du volume sanguin cérébral ou à une surestimation de l'hématocrite tissulaire. En ce qui concerne le modèle, les travaux de simulation présentés dans le chapitre 6 laissent suggérer que la présence de myéline et l'orientation des fibres influencent le calcul de StO_2 . Des acquisitions en transfert d'aimantation pour obtenir la fraction volumique en myéline dans le voxel et en tenseur de diffusion pour obtenir l'orientation des fibres ont été acquises sur primate. Il sera intéressant d'intégrer ces nouvelles données dans un modèle biophysique plus complet.

Chez l'homme, nous ne pouvons pas faire de mesure de volume sanguin absolu alors que cela serait possible chez le primate. En effet, nous ne pouvons pas injecter de particules de fer chez l'homme (pas d'autorisation de mise sur le marché à ce jour) alors que ces particules de fer sont indispensables pour obtenir une quantification absolue du volume sanguin cérébral, paramètre qui entre dans le calcul des cartes de StO_2 . Le primate pourrait être un modèle adéquat pour réaliser cette mesure.

Le nouveau modèle proposé (cf. chapitre 6) pourrait donc être évalué in vivo sur primate et nous permettrait d'accéder à des valeurs plus précises de StO_2 et de $CMRO_2$.

Si ces données acquises chez le singe s'avéraient convaincantes, un essai chez l'homme avec particules de fer pourrait être proposé dans un second temps. De plus, l'oxygénation cérébrale varie en fonction de l'espèce et en fonction de la fraction d'oxygène dans le mélange inspiré ; nous pourrions donc au sein de l'équipe évaluer la sensibilité de notre modèle aux challenges gazeux chez le primate et comparer les variations inter-espèces.

Quatrième partie

L'oxygénation cérébrale dans un contexte clinique

Chapitre 8

Accident vasculaire cérébral aigu et oxygénation

8.1 Contexte de l'étude

L'objectif de cette étude et plus généralement de la quatrième partie de ce manuscrit était d'évaluer notre approche multiparamétrique qBOLD dans un contexte clinique. Nous nous sommes intéressés à l'accident vasculaire cérébral car la diminution de l'apport en oxygène lors d'une ischémie est un processus bien connu (Heiss et al., 1983 ; Jones et al., 1981).

L'étude de l'AVC se fait dans le cadre de l'urgence médicale soit par tomodensitométrie (TDM) soit par IRM en fonction de la disponibilité des appareils. L'examen a pour but d'une part d'évaluer l'étendue de la lésion ischémique et d'autre part de rechercher la présence d'une région potentiellement « récupérable » après l'administration d'un traitement intraveineux de thrombolyse. L'évaluation par IRM se fait au travers des séquences de diffusion pour localiser et déterminer la taille de la lésion, et de perfusion pour évaluer la pénombre.

Le concept de pénombre a été introduit par Astrup et al. (1981) et définit comme étant une région à la périphérie de l'aire infarctique dans laquelle le tissu cérébral est fonctionnellement altéré mais encore viable. L'apport sanguin dans cette zone peut se faire par des vaisseaux collatéraux. Cependant, cette région est caractérisée par un faible débit sanguin cérébral (CBF $< 20 \text{ mL.100g}^{-1}.\text{min}^{-1}$) et une OEF élevée (Baron et al., 1989; Furlan et al., 1996). Si cet état persiste, on passe en quelques dizaines de minutes au stade de nécrose tissulaire. La réversibilité de cette situation est liée à la restauration rapide du débit sanguin cérébral. La

détermination de la pénombre permet de prédire potentiellement la réponse au traitement par thrombolyse.

En IRM, il apparaît sur une acquisition pondérée en diffusion une région en hypersignal plus petite que la région observée sur une séquence de perfusion. Cette différence de recouvrement spatiale ou mismatch entre ces deux séquences permet d'évaluer l'étendue de cette pénombre à partir des paramètres de perfusion relatif au temps de transit moyen (MTT) ou au temps du maximum du pic (Time-to-maximum, T_{max}). À ce jour, l'évaluation de la pénombre est un concept qui fait encore débat au sein de la communauté scientifique. Un outil d'imagerie idéal pour diagnostiquer l'accident vasculaire cérébral serait un outil capable de manière non-invasive de cartographier à la fois le débit sanguin cérébral et la CMRO₂ et potentiellement la saturation tissulaire en oxygène pour permettre une meilleure évaluation de la pénombre et ainsi prédire avec une plus grande précision la réponse au traitement de chaque patient (Heiss et al., 2011). L'étude présentée dans ce chapitre essaie de répondre à cette problématique en évaluant la faisabilité et le potentiel de notre approche multiparamétrique dans l'étude de l'accident vasculaire cérébral.

Ce chapitre sera présenté en incluant la publication soumise dans le journal Human Brain Mapping sous le titre : « Evaluation of a multiparametric qBOLD approach to map tissular oxygen saturation in acute stroke patients ».

Les auteurs sont: Julien Bouvier, Olivier Detante, Sylvie Grand, Thomas Perret, David Chechin, Irène Troprès, Yves Berthezène, Norbert Nighoghossian, Alexandre Krainik et Emmanuel Barbier.

8.2 Protocole

Dans cette étude, 14 patients ont été inclus sur une période de 14 mois. Trois d'entre eux ont été exclus car ils présentaient des problèmes hémodynamiques trop importants entraînant des erreurs de calcul dans les cartographies de perfusion cérébrale. Deux patients ont également été exclus car ils présentaient des signes cliniques similaires à ceux de l'AVC mais ont été diagnostiqués comme des migraines atypiques. Enfin, un dernier patient était agité pendant l'examen rendant ses données inexploitable. Ainsi l'étude a été conduite sur un total de 8 patients examinés en IRM dans les 6 premières heures après l'apparition de leurs symptômes.

L'examen IRM a été réalisé sur un imageur 3T TX Achieva (Philips Healthcare®). En plus des séquences classiquement utilisées dans le protocole d'oxygénation décrit au chapitre 5, des séquences de type diffusion, Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) et T_2^* ont également été acquises.

La séquence de diffusion permet d'étudier les différences de mobilité des molécules d'eau. À partir de deux séquences de diffusion avec des facteurs de diffusion b ($b=0 \text{ s/mm}^2$, $b=1000 \text{ s/mm}^2$) différents, le degré de mobilité des molécules d'eau peut être calculé quantitativement en obtenant le coefficient de diffusion apparent (ADC). Un coefficient abaissé dans une région d'intérêt donné met en évidence une diffusion restreinte. Les patients inclus dans cette étude ont eu un examen IRM dans les six premières heures après l'apparition de leurs premiers symptômes ; la séquence de type FLAIR nous a permis de confirmer ce délai d'inclusion. Enfin la séquence pondérée en T_2^* nous a permis d'exclure de l'étude les patients présentant un AVC de type hémorragique. Les paramètres des séquences utilisées sont disponibles en annexe 2.

La durée du protocole d'oxygénation était inférieure à 10 minutes pour une durée totale d'exams de 16 minutes afin de préserver une fenêtre de traitement par thrombolyse.

Cette étude fut un travail réalisé conjointement entre le service de neuroradiologie et d'IRM (Pr Alexandre Krainik), le service de neurologie vasculaire (Dr Olivier Detante) du CHU de Grenoble, l'hôpital neurologique et neurochirurgical Pierre Wertheimer (Pr Yves Berthezène, Pr Norbert Nighoghossian) de Lyon et l'équipe 5 du GIN (Dr Emmanuel Barbier), et dirigé par mes soins, impliquant la participation de deux cliniciens pour la délimitation des régions d'intérêt (Dr Sylvie Grand, Dr Olivier Detante).

8.3 Publication en cours de soumission

Feasibility of multiparametric quantitative BOLD (mqBOLD) to map tissular oxygen saturation in acute stroke

BOUVIER Julien PhD^{1,2,3}, DETANTE Olivier, MD PhD^{1,2,4}, GRAND Sylvie, MD PhD^{1,2,5}, PERRET Thomas^{1,2}, CHECHIN David, PhD³, TROPRES Irène, PhD^{2,6}, BERTHEZENE Yves, MD PhD⁷, NIGHOGHOSSIAN Norbert, MD PhD⁸, KRAINIK Alexandre, MD PhD^{1,2,5}, BARBIER Emmanuel L., PhD^{1,2}

¹ Inserm, U836, Grenoble, F-38042, France

² Université Joseph Fourier, Grenoble Institut des Neurosciences (GIN), Grenoble, F-38042, France

³ Philips France (Healthcare activity), Suresnes, France

⁴ Grenoble University Hospital, Stroke Unit, Department of Neurology, Grenoble, France

⁵ Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Département de Neuroradiologie et MRI, SFR1, Grenoble, F-38042, France

⁶ Plate-forme IRMaGe, UJF – INSERM US17 – CNRS UMS 3552 - CHU, Grenoble, France

⁷ Département of Radiology, Centre hospitalier de la croix-Rousse, Lyon 1 University, Lyon, France

⁸ Cerebrovascular unit, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Lyon, France

*Corresponding author:

Julien BOUVIER

Grenoble Institut des Neurosciences – U836

Team 5 «Functional NeuroImaging and Brain Perfusion»

UJF Site santé – BP 170

38042 Grenoble cedex 9

Tel: 33 4 56 52 05 88 / Fax: 33 4 56 52 05 98

julien.bouvier@ujf-grenoble.fr

word count: 6484

keywords: perfusion, brain, microvasculature, tissular oxygen saturation (StO₂), acute stroke, cerebral ischemia, MRI

Running title: StO₂ MRI mapping in acute stroke

Abstract

Tissular oxygen saturation maps (StO_2) may be obtained with MRI using a multiparametric qBOLD (mqBOLD) approach. The aim of the present study was to assess i) the feasibility of mqBOLD in acute stroke patients ($n=8$) and ii) whether mqBOLD estimates differ from perfusion-weighted imaging (PWI) and diffusion WI (DWI). MRI was conducted at 3T. The apparent diffusion coefficient (ADC), the perfusion (dynamic susceptibility contrast) and StO_2 were assessed. The entire MRI session was less than 20 min. The lesion was delineated on the ADC map (ROI_{ADC}), on the mean transit time (MTT) and the time-to-maximum (T_{max}) maps (ROI_{MTT} and $\text{ROI}_{T_{\text{max}}}$), on the StO_2 map ($\text{ROI}_{\text{StO}_2}$), and on the cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO_2) map ($\text{ROI}_{\text{CMRO}_2}$).

StO_2 in $\text{ROI}_{\text{ContraH}}$ (the contralateral hemisphere used as control) was correlated to patient haematocrit ($\rho=0.71$). When T_{max} was below 6s ($n=3$) or when the lesion was small ($n=1$), no lesion could be depicted on the StO_2 maps. In the four other cases, StO_2 lesions were detected. The StO_2 lesion area was larger than that of the ROI_{ADC} but smaller than that of the perfusion deficit (ROI_{MTT} or $\text{ROI}_{T_{\text{max}}}$). The pixels located in the spatial mismatch between $\text{ROI}_{\text{StO}_2}$ and ROI_{ADC} exhibited reduced CBF. In conclusion, the data obtained with the proposed approach suggest that StO_2 maps are sensitive to change in oxygenation. From a clinical point of view, data suggest that StO_2 maps could be useful to estimate penumbra beyond the ischemic core.

Words: 237/250

Introduction

Within the first hours after an ischemic stroke, the infarct may be characterized by an ischemic core – e.g. tissue which will die ¹ surrounded by a penumbra. The concept of penumbra was originally introduced by Astrup *et al.*² in 1981 and was documented in humans through cerebral blood flow (CBF), oxygen extraction fraction (OEF) and cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) mapping using positron emission tomography (PET) ³. The penumbra is classically characterized by both a low CBF (CBF<20mL.100g⁻¹.min⁻¹) and an elevated OEF ⁴. It has been proposed that this penumbra represents the tissue which will be rescued by reperfusion notably thank to thrombolysis ⁵, and plays a key-role for recovery mechanism after stroke. Using magnetic resonance imaging (MRI), the ischemic penumbra may be defined as the spatial mismatch between the area with abnormal perfusion (obtained using perfusion weighted imaging (PWI) MRI and that with abnormal diffusion. Perfusion computed tomography and MR imaging appear equivalent in the identification of cerebral penumbra ⁶. Today, these imaging approaches are used to define the eligibility to thrombolysis therapy ^{7 8 9}.

MRI imaging of penumbra is however not strictly in line with PET studies. Indeed, diffusion-weighted imaging (DWI) shows a high false-positive rate of irreversible damage, and the perfusion-diffusion mismatch overestimates the penumbra as defined by PET ^{10 11}. Moreover, the beneficial of thrombolytic therapy ¹² or endovascular thrombectomy ¹³ when patients are selected on perfusion-diffusion mismatch criteria is not yet clearly demonstrated. So, it seems interesting to consider other approaches to better define this penumbra. An ideal imaging tool for acute stroke diagnosis should be able to non-invasively image both CBF and CMRO₂. This

would improve the assessment of the ischemic penumbra ¹⁴ and help predicting the recovery potential of each patient.

Over the last decade, several methods that combine the ability to measure OEF and access CMRO₂ through the blood oxygen level-dependent (BOLD) effect have been proposed ^{15 16}. T₂* weighted imaging showed a poor correlation with PET ¹⁷, probably from contamination by early vasogenic oedema. T₂' , which depends on both T₂ and T₂* ($1/T_2' = 1/T_2^* - 1/T_2$), has been proposed as a rapid measure of hypoxic metabolism, indicating tissue at risk in acute stroke patients ¹⁸. T₂' is however not sufficient to estimate the OEF. As described by Yablonskiy and Haacke in their study about quantitative BOLD (qBOLD), the OEF further depends on the venous blood volume and on the haematocrit ^{19 20}. As the qBOLD approach relies on a specific sequence and on a complex mathematical model, Christen et al have recently introduced a multiparametric quantitative BOLD MR (mqBOLD) approach which relies on a simplified mathematical model and uses the total blood volume instead of the venous blood volume ²¹. This mqBOLD approach yields estimates of StO₂, the local blood oxygen saturation and it has been validated in healthy rodents ²¹. Preliminary results obtained in healthy subjects ^{22 23} and in an acute ischemic stroke model are encouraging ²⁴.

The purpose of this study was thus to assess the feasibility of the MRI mqBOLD in acute stroke patients and evaluate whether mqBOLD estimates differ from PWI and DWI.

Subjects and Methods

This study protocol was approved by local IRB (N° 5 891). Patient inclusion criteria were: age > 18 years old, acute ischemic stroke diagnosed by DWI MRI, and delay between onset and MRI less than 6 hours. For each patient, the NIHSS, the haematocrit, and high blood pressure (HBP) symptoms were measured (Table 1).

MRI Protocol

Imaging protocol was carried out on a 3T Achieva MR scanner (Philips Healthcare®), using a whole-body radiofrequency (RF) transmit and 8-channel head receive coils. The duration of the MRI protocol (Figure 1) was 20min including the usual sequences for stroke diagnosis. Two types of sequences were performed: standard MRI, which covered the entire brain, and StO₂ MRI, whose coverage was limited to a 2-cm thick slab to keep to duration of the imaging session as short as possible in the emergency context.

Standard MRI

Diffusion-Weighted MRI. Axial slices obtained with spin-echo DWI (28 slices, 0.4mm slice gap, TR/TE 2372/55ms, 256 x 256 matrix, resolution = 0.9 x 0.9 x 4mm and 0.46 min acquisition time) were acquired with b values of ~0 and 1000 s/mm²; the high b value measurements were performed with six combinations of diffusion gradient vectors. Apparent diffusion coefficient (ADC) maps were calculated using standard methods ²⁵.

Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sequence (30 slices, 0.4mm slice gap, TR/TE =11000/125ms, TI=2200ms, 512 x 512 matrix, resolution = 0.45 x 0.45 x 4mm and 2.93 min acquisition time) was performed.

T2-weighted MRI.* A gradient-echo sequence was performed (30 slices, 0.4 mm slice gap, TR/TE= 926/16ms, 512 x 512 matrix, resolution = 0.45 x 0.45 x 4mm and 2.46 min acquisition time).

Perfusion-Weighted MRI (PWI). A dynamic, gradient-echo, echo-planar imaging was performed (15 slices, 0 mm slice gap, TR/TE 1068/40 ms, single-shot, flip angle 75°, 112 x 112 matrix, resolution = 2 x 2 x 4 mm and 1.13 min acquisition time). After acquisition of 4 baseline images, a bolus of Gadolinium-DOTA (0.1mmol/kg; Guerbet, France) was injected and flushed with saline at a rate of 5 mL/s with a magnetic resonance compatible power injector (MEDRAD, Inc., Warrendale, PA, USA). Sixty echo-planar images were obtained per slice.

StO₂ MRI

Before PWI MRI, two sequences were acquired in an axial plane, parallel to the anterior commissure-posterior commissure (AC-PC) plane, covering a 2-cm thick slab centred on the lesion detected on the diffusion-weighted images:

A 3D multi gradient echo (MGE3D) sequence to obtain T_2^* estimates (25 slices, 23 echoes, TR/TE = 164/5.83 ms, ΔTE = 7ms, 224 x 224 matrix, resolution = 1 x 1 x 0.8 mm and 4.23 min acquisition time);

A multi spin-echo (MSME) to map T_2 (5 slices, 0.4 mm slice gap, TR/TE = 1282/9 ms, 32 echoes, ΔTE = 9.04 ms, 112 x 112 matrix, resolution = 2 x 2 x 4mm and 3.07 min acquisition time).

Data processing and analysis

Data analysis was performed using home-written Matlab routines (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA).

Perfusion data

The arterial input function (AIF) was extracted from a single slice of the perfusion scan containing the middle cerebral artery. Then, the Mean Transit Time (MTT), and the Time-to-maximum (Tmax) maps were calculated pixel-wise with a deconvolution approach based on a singular value decomposition^{26 27} using a tracer arrival timing insensitive method and an automatic regularization of oscillations (oSVD)²⁸.

The relative Cerebral Blood Volume (rCBV) was estimated from the area under the curve of the voxel concentration. To obtain quantitative maps, the mean brain CBV was normalized to 5%. The MTT and Tmax maps were estimated from the area under the curve and from the time to maximum of the deconvolved function respectively²⁹. rCBF was calculated as the ratio rCBV/MTT from the central volume theorem³⁰. The excluded voxels from the computation were averaged with the nearby voxels.

StO₂ data. The multiparametric qBOLD data were processed as described in²¹ and illustrated on Figure 1. Briefly, StO₂ maps were obtained pixel-wise from a combination of CBV and T₂' according to the following equation:

$$\text{StO}_2 = 1 - (4/3 \cdot \pi \cdot \gamma \cdot B_0 \cdot \Delta\chi_0 \cdot \text{Hct} \cdot T_2' \cdot \text{CBV})^{-1} \quad [2]$$

where $1/T_2' = 1/T_2^* - 1/T_2$, $\Delta\chi_0 = 0.264 \times 10^{-6}$ is the difference in magnetic susceptibilities between fully oxygenated and fully deoxygenated haemoglobin, Hct = 0.42 is the hematocrit fraction, $\gamma = 2.675 \times 10^8$ rad/s/T is the nuclear gyromagnetic ratio, $B_0 = 3\text{T}$ is the strength of the main magnetic field. T₂ and T₂* maps were calculated by fitting a monoexponential decay to the corresponding MR images. To minimize for macroscopic magnetic field inhomogeneities, the 3D gradient echo sequence was spatially averaged²¹. The final spatial resolution was that of the multi spin-echo sequence: 2 x 2 x 4mm.

CMRO₂ data. Eventually, the CMRO₂ was computed pixel-wise using:

$$\text{CMRO}_2 = \text{CaO}_2 * \text{CBF} * (1 - \text{StO}_2) \quad [3]$$

where CaO₂, the arterial oxygen content, was set to 21 ml O₂ / 100 ml of blood^{31 32}.

Excluded pixels. During each maps analysis, pixels for which the fit was not successful and pixels for which negative values were obtained (e.g. negative StO₂) were set as excluded pixels. Exclusion was inherited across processing steps (cf. Figure 1). For example, a pixel excluded in the T₂ map was thus excluded from the StO₂ map. For all maps, the number of excluded pixels below 5%. This figure increased to 39% for the StO₂ and CMRO₂ maps. To handle this excluded pixels, maps displayed in this study were spatially smoothed with a 3 mm FWHM Gaussian filter.

ROI analysis. Seven regions of interest (ROI) were manually drawn for each patient and for each of the five slices. Each ROI was drawn by two experienced clinicians (OD, stroke neurologist – SG, neuroradiologist) blinded to the diagnosis but working together. ROI were drawn on each map without using previous drawings as reference. The seven ROIs were:

ROI_{ContraH} and *ROI_{IpsiH}* correspond to the entire contralateral and ipsilateral hemispheres, respectively. For these two ROIs, cerebrospinal fluid (CSF) pixels were excluded to keep only gray and white matter pixels (GM, WM). To exclude CSF pixels, pixels with a T₂ above 500 ms (5 times the T₂ values of GM) were excluded.

ROI_{ADC}. The ROI_{ADC} contoured the area with decreased ADC observed on the ADC maps and represented the ischemic core.

ROI_{MTT} and ROI_{Tmax} contoured the area with increased MTT on the MTT map and increased Tmax on the Tmax map, respectively. These ROIs represent the perfusion abnormalities.

ROI_{StO_2} and ROI_{CMRO_2} were obtained by contouring the area in which the StO_2 or the $CMRO_2$ were decreased on the StO_2 and on $CMRO_2$ map, respectively. These ROIs represent the hypoxic area.

When no lesion was detectable on a particular map, the clinicians did not draw the ROI for that particular map (Table 1). Finally, all ROIs were reported to the ADC, MTT, Tmax, rCBV, rCBF, T_2 , T_2^* , R_2' , StO_2 and $CMRO_2$ maps.

Mismatch analysis. We distinguished two types of mismatch.

The perfusion mismatch was computed in two ways. First, a ROI named $ROI_{MTT-ADC}$ was obtained by removing from the ROI_{MTT} the pixels that were in the ROI_{ADC} . Second, a ROI named $ROI_{Tmax-ADC}$ was obtained by removing from the ROI_{Tmax} the pixels that were in the ROI_{ADC} .

The oxygenation mismatch was similarly computed in two ways. The ROI_{StO_2-ADC} and the ROI_{CMRO_2-ADC} were obtained by removing the ROI_{ADC} pixels from the ROI_{StO_2} and ROI_{CMRO_2} respectively.

Statistical Analysis

Mean T_2 , T_2^* , R_2' , CBV, CBF, MTT, Tmax, StO_2 , $CMRO_2$ values were obtained per patient and per ROI ($ROI_{ContraH}$, ROI_{IpsiH} , ROI_{ADC} , ROI_{MTT} , ROI_{Tmax} , ROI_{StO_2} , ROI_{CMRO_2} , $ROI_{MTT-ADC}$, $ROI_{Tmax-ADC}$, ROI_{StO_2-ADC} , ROI_{CMRO_2-ADC}).

SPSS 18.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to test the effect of the factor “ROI” for each variable, using non-parametric Friedman tests and,

when significant, post-hoc Wilcoxon tests. Correlations between the systemic haematocrit and StO_2 were tested using Spearman ρ coefficient. StO_2 estimated versus ADC, MTT, Tmax, CBV, CBF and CMRO_2 measured in ROI_{ADC} , ROI_{MTT} , ROI_{Tmax} , $\text{ROI}_{\text{StO}_2}$ and $\text{ROI}_{\text{CMRO}_2}$ were tested using Pearson coefficient. Statistical significance was set to $p < 0.05$.

Results

Eight patients were included (4 men, 4 women; median age 68.2 ± 12.8 , range 50 to 83 years-old). Among these patients, six of them had hypertension.

The clinical patient data, the mean size and mean values for the five ROIs (ROI_{ADC} , ROI_{MTT} , ROI_{Tmax} , ROI_{StO_2} and ROI_{CMRO_2}) are summarized in Table 1. The mean delay between symptom onset and MRI was 3.8 ± 1.4 hours. Initial NIHSS score ranged from 2 to 19.

Parametric maps

Figure 2 illustrates representative parametric maps from representative patients #4 (Figure 2.A) and #7 (Figure 2.B).

ADC maps show ischemic core of the lesion in the middle cerebral artery territory. The high T_2 and T_2^* values obtained in the CSF corresponded to the pixels excluded from the hemisphere analysis (cf. material and methods). No lesions were visible on these two maps. The CBV and the CBF were decreased in the lesion as well as around the ischemic core with respect to the contralateral hemisphere.

A larger “lesion” than that of the ADC map was clearly visible on the MTT and on the Tmax maps, in line with the classically reported perfusion/diffusion mismatch³³. StO_2 and $CMRO_2$ maps showed decreased oxygenation in the middle cerebral artery territory. At first sight, these two maps exhibited different patterns than that of ADC, MTT or Tmax. A decreased StO_2 may be observed in the area where ADC was decreased while the decreased $CMRO_2$ area extended beyond that of decreased StO_2 .

Hemisphere ROIs

As patient #10 had a bilateral injury, he was excluded from this hemisphere analysis. Average CBV, CBF, StO₂ and CMRO₂ values were respectively $4.8 \pm 0.3\%$, $70.6 \pm 26.2 \text{ ml/100g/min}$, $53.8 \pm 2.8\%$ and $6.8 \pm 2.6 \text{ ml/100g/min}$ for ROI_{ContraH} and $4.6 \pm 0.3\%$, $58 \pm 21.9 \text{ ml/100g/min}$, $54 \pm 1.8\%$ and $5.5 \pm 1.9 \text{ ml/100g/min}$ for ROI_{IpsiH}. Post-hoc comparisons showed that CBF and CMRO₂ were smaller in ROI_{IpsiH} than in ROI_{ContraH}. Mean ADC did not differ across hemisphere, in agreement with the average lesion size in this study (the ADC lesion represented 5.2% of the hemisphere surface; the Tmax lesion, 15.7%).

The variabilities across subjects (standard deviation/mean) were between 5 and 43%. The largest variability was that of Tmax. Note that the variability of StO₂ was only 5%.

Hct versus StO₂

Figure 3 shows the systemic haematocrit as a function of StO₂ estimated in the contralateral hemisphere (ROI_{ContraH}), and corrected by the patient haematocrit. Patient #10 was excluded from this correlation analysis because this patient ROI_{ContraH} was not drawn on the entire normal hemisphere. A trend towards a positive correlation is found between the haematocrit and StO₂ in the ROI_{ContraH} ($p=0.71$; $p<0.07$).

Lesion ROIs

Figure 4 illustrates the contours of ROI_{ADC}, ROI_{MTT}, ROI_{Tmax}, ROI_{StO2} and ROI_{CMRO2} on the maps on which they were respectively drawn for patients #4 (Figure 4.A) and #7 (Figure 4.B).

For some patients (n=4), no ROI_{StO₂} was drawn because no lesion was visible on this slice. Patients for whom the StO₂ lesion could not be drawn had a Tmax value in the ROI_{Tmax} below than 6s (n=3) or had a very small lesion (n=1). Patients for whom ROI_{StO₂} was drawn had a Tmax values higher than 6 seconds in both ROI_{ADC} and ROI_{Tmax} (Table 1).

The surface areas of the ischemic core (ROI_{ADC}), ROI_{MTT} and ROI_{Tmax} represented 93.7%, 206.7% and 102.2% of the hypoxic area (ROI_{CMRO₂}). For all patients, the surface area of the ROI_{StO₂} was smaller than that of the ROI_{MTT} and that of the ROI_{Tmax} (Table 1).

Figure 5 shows StO₂ versus ADC, MTT, Tmax, CBV, CBF and CMRO₂ obtained in all ROIs and in all patients with a ROI_{StO₂}. Except for CBV (R=0.45 p=0.04), no correlation was found between all the above mentioned parameters and StO₂.

Figure 6 shows the values of ADC, MTT, Tmax, CBV, SO₂ and CMRO₂ obtained in each ROI for patients with a ROI_{StO₂}. As expected, a strong decrease in ADC was observed in the ROI_{ADC}. This decrease was not observed in the other lesion ROIs (Figure 6a). MTT did not differ between lesions ROI (Figure 6b). MTT and Tmax are higher in lesion ROIs than the ROI_{ContraH}. Tmax appeared highest in ROI_{ADC} (Figure 6c). Average CBV values measured in ROI_{ADC} (3.1±0.7%), ROI_{MTT} (4.5±0.7%), and ROI_{StO₂} (2.6±0.6%) appeared lower than CBV measured in the ROI_{ContraH} (4.8±0.3%) (Figure 6d). StO₂ values in the ROI_{StO₂} (38.7±3.9%) were lower than StO₂ measured in the other ROIs (Figure 6e). Similarly, the CMRO₂ of the ROI_{StO₂} was higher than that of the other ROIs (Figure 6f).

Mismatch analysis

The mismatch analysis was performed on patients for whom ROI_{StO₂} had been delineated by the clinicians (patient #4, #5, #7 and #10) (Table 1). Figure 7 shows

the perfusion mismatch (Figures 7a-b) and oxygenation mismatch (Figures 7c-d) areas obtained for the patient #4.

As expected, no difference in ADC was observed between perfusion related mismatch ROIs ($ROI_{MTT-ADC}$, $ROI_{Tmax-ADC}$, $ROI_{CMRO2-ADC}$) and $ROI_{ContraH}$ (Figure 7e). However, a trend towards a decrease in ADC appeared in the $ROI_{StO2ADC}$, suggesting that ADC was slightly decreased beyond the extension of the ROI_{ADC} . Mean MTT (Figure 7f), Tmax (Figure 7g) and CBV (data not shown) did not differ between mismatch ROIs. CBF was higher in $ROI_{ContraH}$ than in that of the perfusion related mismatch ROI. Among all ROIs, the $ROI_{StO2-ADC}$ had the lowest CBF value (Figure 7h). In addition, the mean area of $ROI_{StO2-ADC}$ was smaller than that of the perfusion related mismatch ROI. In addition, a trend towards a decrease in StO_2 appeared in the $ROI_{StO2-ADC}$ (Figure 7i), trend that was not observed for the other perfusion related mismatch ROI.

Discussion

This study describes an evaluation of the feasibility of multiparametric quantitative BOLD to evaluate tissular oxygen saturation in small group of acute stroke patients.

Our results outline a mean StO_2 values in $ROI_{ContraH}$, and ROI_{IpsiH} of $53.8 \pm 2.8\%$ and $54 \pm 1.8\%$ respectively. An increase in haematocrit is accompanied by an increase in StO_2 in $ROI_{ContraH}$ suggesting that the mqBOLD MR method is indeed sensitive to change in StO_2 . The ROI_{StO_2} , when detected, was larger than the ROI_{ADC} but smaller than the ROI_{MTT} or ROI_{Tmax} . When $Tmax$ was smaller than 6s or in case of small lesion, no ROI_{StO_2} could be drawn. The pixels located in the spatial mismatch between the ROI_{StO_2} and the ROI_{ADC} exhibited reduced CBF, in line with the characteristics of the penumbra described by Baron *et al* ³.

MRI estimates of StO_2 are stable across patients

The variability of T_2 , T_2^* and StO_2 in $ROI_{ContraH}$ was less than 16%. Except for the CBV which has been normalized, one can observe that the variability on StO_2 is below that of DSC temporal parameters, derived with a deconvolution approach. The variability on StO_2 is close to that of CBV or T_2 . As patients may have different physiological parameters, the figure 3 is at best an overestimate of the methodological variability. The linear trend observed between the systemic haematocrit and StO_2 (Figure 3) is in line with an increased oxygen transport capacity of blood at constant $CMRO_2$ ³⁴.

StO_2 decreases beyond the ADC lesion

For each patient, the surface area of the ROI_{StO₂} delineated by the clinicians was smaller than that of the ROI_{MTT} and of the ROI_{Tmax}, suggesting that the extension of hypoxic areas was smaller than that of perfusion deficit (Table 1).

Except for CBV, no correlation was found between all the above mentioned parameters (cf materials and methods) and StO₂ (Figure 6). The correlation between CBV and StO₂ is expected as CBV enters Eq. [2]. The absence of correlation between the other MR derived parameters and StO₂ suggest that StO₂ yields additional physiological information about the patient status.

As expected ³⁵, ADC was decreased in the ischemic core (ROI_{ADC}) and was lower than that of other lesion ROIs (Figure 7a). The two lesion ROIs with the lowest StO₂ are the ROI_{ADC} and the ROI_{StO₂}. This is expected as the ischemic core should be hypoxic.

The decreased CBF (not shown) in these two ROIs suggests an exhaust of autoregulatory capacity. Except for ROI_{StO₂}, results obtained for CMRO₂ estimates shows that CMRO₂ differed from that of ROI_{ContraH}. An increase CMRO₂ values in ROI_{StO₂} could be explained by the presence of collateral arteries leading to an increase CBF values. A MR-measured cerebral oxygen metabolic index (MR COMI) has been proposed by An and Lin to examine evolution of oxygen metabolism during acute ischemia ³⁶. This index allows separating the final infarction from surviving tissue.

In the same way, a longitudinal study might be used to determine the final ischemic core area through a temporal evolution of the CMRO₂ obtained with mqBOLD approach.

Validity of the mqBOLD approach

Our mqBOLD model takes into account T_2' and total CBV to map StO_2 . The decrease in StO_2 observed in the ROI_{StO_2} was ascribed to change in T_2^* , T_2 and CBV but not to one parameter in particular (data not shown). As these three parameters are modified, their integration by the mqBOLD approach appears mandatory to obtain a robust estimate of StO_2 in acute stroke, as previously observed in tumor models ³⁷. The mqBOLD model used in this study corresponds to a simplified approach of the qBOLD approach ²¹. He and Yablonskiy used DBV (Deoxygenated Blood Volume) instead of total CBV. In the present study, the measured CBV represents total CBV and therefore contains both oxygenated and deoxygenated blood volumes. This may overestimate the CBV contribution to the BOLD signal. Moreover, one assumes here that T_2 and T_2^* can be estimated with a monoexponential fit. It has however been demonstrated that transverse relaxations (spin and gradient echoes) should be modeled with multiexponential functions ^{38 39}. Increasing the model complexity and thus the number of estimated parameters during data analysis increases the error on each estimated parameters. Despite its simplifications, the mqBOLD approach has been successfully validated in rodents ^{21 24 40}. Moreover, the relation obtained in this study between StO_2 and haematocrit also suggest that the mqBOLD approach remains sensitive to actual change in blood oxygenation.

Mismatch analysis

For all of the 8 patients included in this study, we observed a difference between the ADC and the StO_2 maps. For four patients, there was an ROI_{ADC} but no StO_2 lesion. This absence of StO_2 lesion corresponded to T_{max} values lower than 6s ($n=3$) and to a very small lesion ($n=1$). For the remaining four patients, the area of the ROI_{StO_2} was

larger than that of the ROI_{ADC} but smaller than that of the perfusion related ROI. The spatial mismatch between the $\text{ROI}_{\text{StO}_2}$ and ROI_{ADC} was characterized by a slightly reduced ADC, a reduced CBF and a reduced StO_2 . These features are compatible with the definition of penumbra. They are also compatible with the definition of oligoemia⁴. Oligoemia is also characterized by a low StO_2 and a moderately reduced CBF (but above the penumbra threshold). This mild hypoperfused tissue is however not at risk of infarction unless secondary complications arise. The low StO_2 area observed in this study could be a mix between a penumbra and an oligoemia⁴. Further analyses could search for an oxygenation gradient in the tissue around the necrotic core. In both cases, the parameters of cerebral oxygenation measured in less than 10 minutes by MRI may provide additional information and could be a possible and non-invasive way to investigate acute stroke patients in clinical practice.

Conclusion

This study reports StO₂ maps obtained in stroke patients with mqBOLD MRI during the acute phase (<6h). From a technical point of view, data may be acquired while maintaining the protocol duration below 20min. The data obtained with the proposed approach suggest that StO₂ maps are indeed sensitive to change in oxygenation (due to haematocrit or to an infarct). The collected data appears reproducible and the map quality is high enough so that ROI may be delineated on a patient by patient basis. From a clinical point of view, data suggest that StO₂ maps could be useful to estimate penumbra beyond the ischemic core. Further studies are required to demonstrate this point.

Acknowledgments

The authors acknowledge the MRI facility of Grenoble (UMS IRMaGe) for their experimental supports. J.B. received a CIFRE stipend from Philips Healthcare. The authors acknowledge the program “ANR Imoxy” for its financial support.

References

1. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nature reviews. Neuroscience*. 2003;4:399-415
2. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1981;12:723-725
3. Baron JC, Frackowiak RS, Herholz K, Jones T, Lammertsma AA, Mazoyer B, Wienhard K. Use of pet methods for measurement of cerebral energy metabolism and hemodynamics in cerebrovascular disease. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1989;9:723-742
4. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Annals of neurology*. 1996;40:216-226
5. Hackney DB. Does mr imaging improve precision in stroke thrombolysis trials? *Radiology*. 2007;244:323-324
6. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33:2025-2031
7. Bang OY. Multimodal mri for ischemic stroke: From acute therapy to preventive strategies. *J Clin Neurol*. 2009;5:107-119
8. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Bammer R, Marks MP, Albers GW. Optimal tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:469-475
9. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Sohngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by mri perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion ct (dias-2): A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet neurology*. 2009;8:141-150
10. Heiss WD. The concept of the penumbra: Can it be translated to stroke management? *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2010;5:290-295
11. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34:2729-2735
12. Chen F, Ni YC. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World journal of radiology*. 2012;4:63-74
13. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368:914-923

14. Heiss WD. The ischemic penumbra: Correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. The johann jacob wepfer award 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:307-320
15. Jensen-Kondering U, Baron JC. Oxygen imaging by mri: Can blood oxygen level-dependent imaging depict the ischemic penumbra? *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2012;43:2264-2269
16. Christen T, Bolar DS, Zaharchuk G. Imaging brain oxygenation with mri using blood oxygenation approaches: Methods, validation, and clinical applications. *AJNR. American journal of neuroradiology.* 2013;34:1113-1123
17. Donswijk ML, Jones PS, Guadagno JV, Carpenter TA, Moustafa RR, Fryer TD, Aigbirhio FI, Warburton EA, Baron JC. T2*-weighted mri versus oxygen extraction fraction pet in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28:306-313
18. Siemonsen S, Fitting T, Thomalla G, Horn P, Finsterbusch J, Summers P, Saager C, Kucinski T, Fiehler J. T2' imaging predicts infarct growth beyond the acute diffusion-weighted imaging lesion in acute stroke. *Radiology.* 2008;248:979-986
19. Yablonskiy DA, Haacke EM. Theory of nmr signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: The static dephasing regime. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine.* 1994;32:749-763
20. He X, Yablonskiy DA. Quantitative bold: Mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction: Default state. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine.* 2007;57:115-126
21. Christen T, Lemasson B, Pannetier N, Farion R, Segebarth C, Remy C, Barbier EL. Evaluation of a quantitative blood oxygenation level-dependent (qbld) approach to map local blood oxygen saturation. *NMR in biomedicine.* 2011;24:393-403
22. Christen T, Schmiedeskamp H, Straka M, Bammer R, Zaharchuk G. Measuring brain oxygenation in humans using a multiparametric quantitative blood oxygenation level dependent mri approach. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine.* 2012;68:905-911
23. Bouvier JY, Tropres I, Villien M, Grand S, Jaillard A, Eker O, Detante O, Chechin D, Le Bas J-F, Krainik A, Barbier EL. Evaluation of a new qbld approach to map local blood oxygen saturation in human brain. 19th Scientific Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine. 2011
24. Moisan A, Bouzat P, Detante O, Remy C, Barbier EL. Local blood oxygen saturation and apparent water diffusion in acute ischemia. 19th Scientific Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine. 2011
25. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. Mr imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.* 1986;161:401-407
26. Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part ii: Experimental comparison and preliminary results. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of*

- Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1996;36:726-736
27. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part i: Mathematical approach and statistical analysis. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1996;36:715-725
 28. Wu O, Ostergaard L, Weisskoff RM, Benner T, Rosen BR, Sorensen AG. Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in mr perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;50:164-174
 29. Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *Journal of applied physiology*. 1954;6:731-744
 30. Stewart GN. Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it: Parts i.-iii. *The Journal of physiology*. 1893;15:1-89
 31. An H, Lin W, Celik A, Lee YZ. Quantitative measurements of cerebral metabolic rate of oxygen utilization using mri: A volunteer study. *NMR in biomedicine*. 2001;14:441-447
 32. West J. *Pulmonary physiology and pathophysiology: An integrated, case-based approach*. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
 33. Forkert ND, Kaesemann P, Treszl A, Siemonsen S, Cheng B, Handels H, Fiehler J, Thomalla G. Comparison of 10 ttp and tmax estimation techniques for mr perfusion-diffusion mismatch quantification in acute stroke. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2013
 34. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Katsumi Y, Okazawa H. Cerebral hematocrit decreases with hemodynamic compromise in carotid artery occlusion: A pet study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29:98-103
 35. Lovblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Clinical experience with diffusion-weighted mr in patients with acute stroke. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1998;19:1061-1066
 36. An H, Liu Q, Chen Y, Lin W. Evaluation of mr-derived cerebral oxygen metabolic index in experimental hyperoxic hypercapnia, hypoxia, and ischemia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:2165-2172
 37. Christen T, Lemasson B, Pannetier N, Farion R, Remy C, Zaharchuk G, Barbier EL. Is t2* enough to assess oxygenation? Quantitative blood oxygen level-dependent analysis in brain tumor. *Radiology*. 2012;262:495-502
 38. Whittall KP, MacKay AL, Graeb DA, Nugent RA, Li DK, Paty DW. In vivo measurement of t2 distributions and water contents in normal human brain. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1997;37:34-43
 39. Fujita N, Shinohara M, Tanaka H, Yutani K, Nakamura H, Murase K. Quantitative mapping of cerebral deoxyhemoglobin content using mr imaging. *NeuroImage*. 2003;20:2071-2083

40. Lemasson B, Christen T, Serduc R, Maisin C, Bouchet A, Le Duc G, Remy C, Barbier EL. Evaluation of the relationship between mr estimates of blood oxygen saturation and hypoxia: Effect of an antiangiogenic treatment on a gliosarcoma model. *Radiology*. 2012;265:743-752

Table and figures

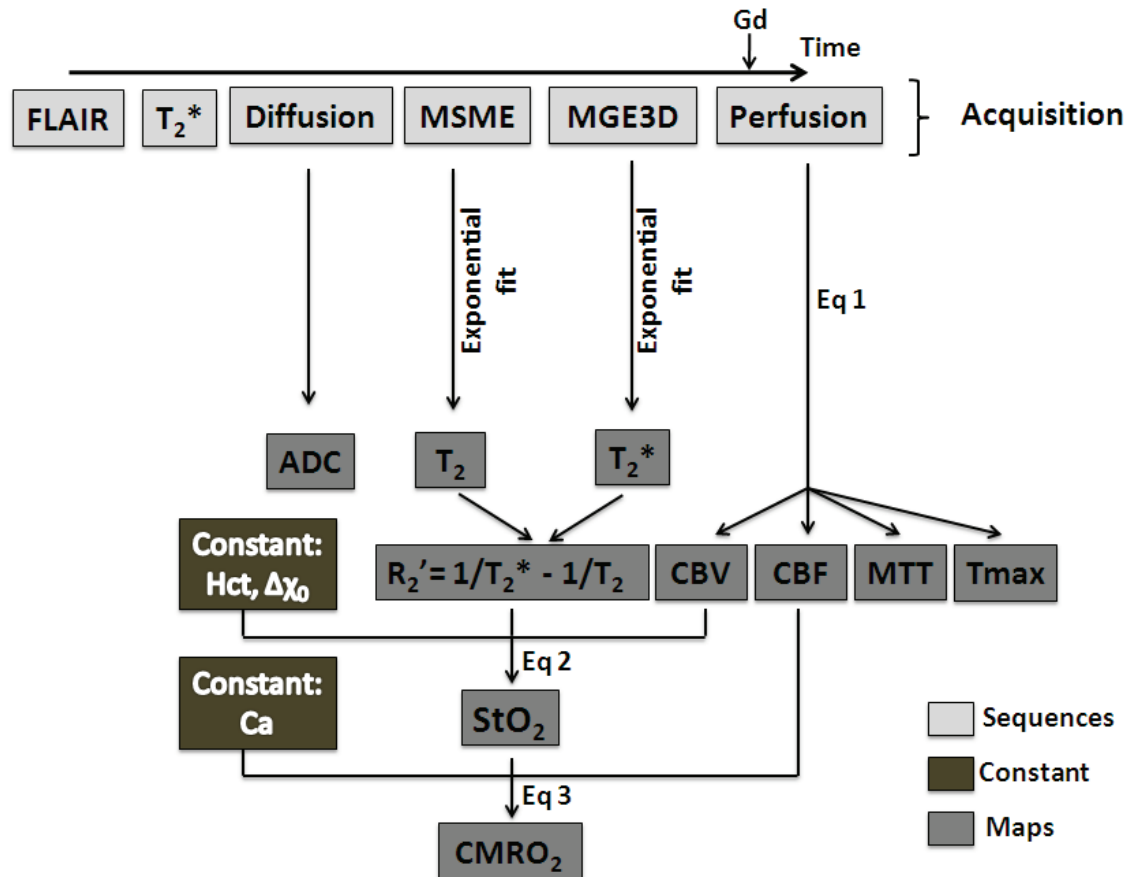


Figure 1. Diagram of the acquisition and processing schemes to obtain perfusion and oxygenation maps. *FLAIR*: Fluid Attenuated Inversion Recovery ; *MSME*: multi spin-echo ; *MGE3D*: 3D Multi Gradient Echo ; *ADC*: Apparent Diffusion Coefficient ; *CBV*: Cerebral Blood Volume ; *CBF*: Cerebral Blood Flow ; *MTT*: Mean Transit Time ; *Tmax*: Time-to-maximum ; *Gd*: Gadolinium-DOTA ; *Hct*: haematocrit ; $\Delta\chi_0$: change in magnetic susceptibility between oxy and deoxyhemoglobin ; *Ca*: arterial oxygen content.

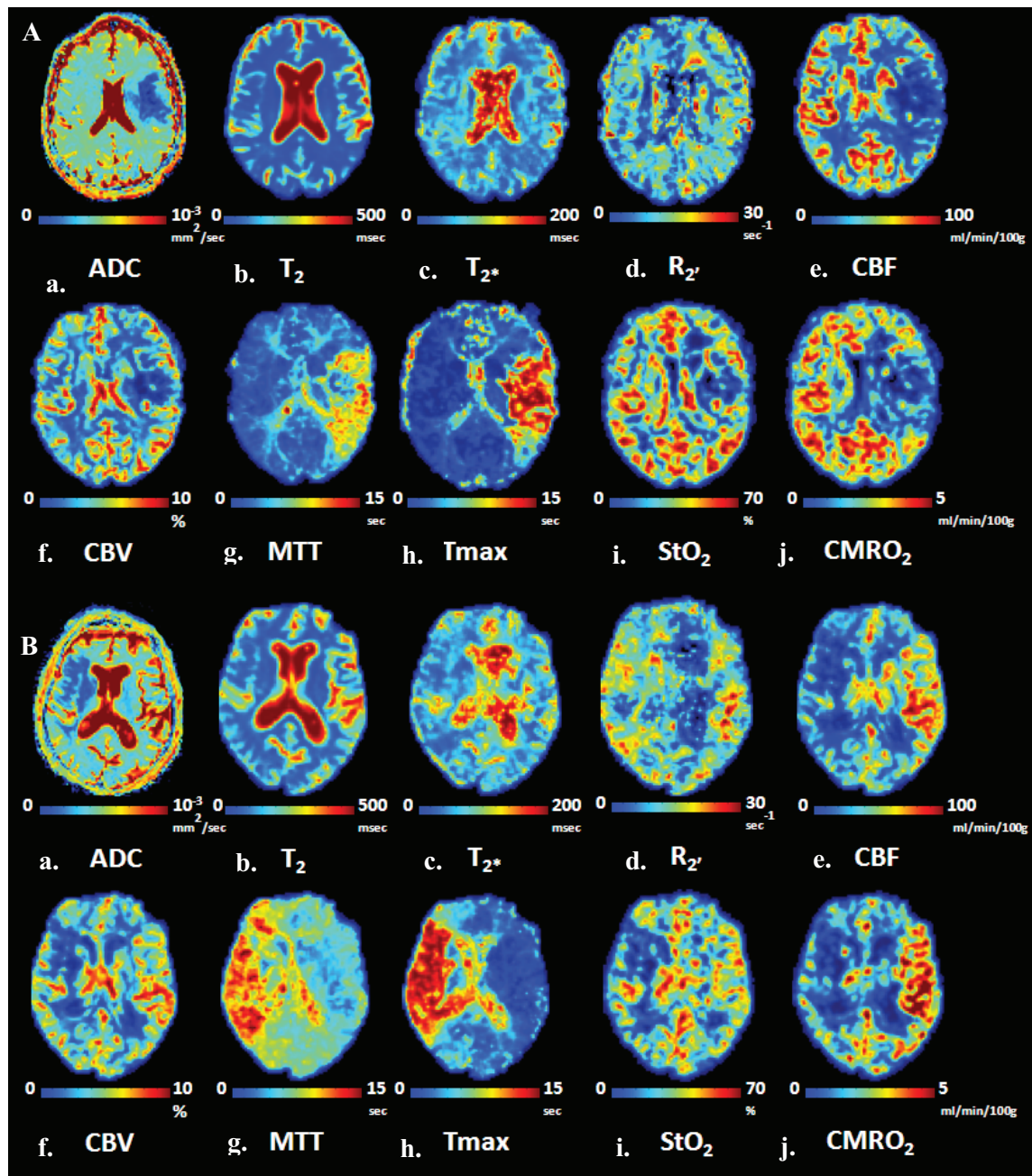


Figure 2. Maps of ADC (a), T_2 (b), T_2^* (c), R_2' (d), CBF (e), CBV (f), MTT (g), Tmax (h), StO_2 (i) and CMRO_2 (j) obtained in representative patients #4 (2.A) and #7 (2.B) at 3T.

Figure 3.

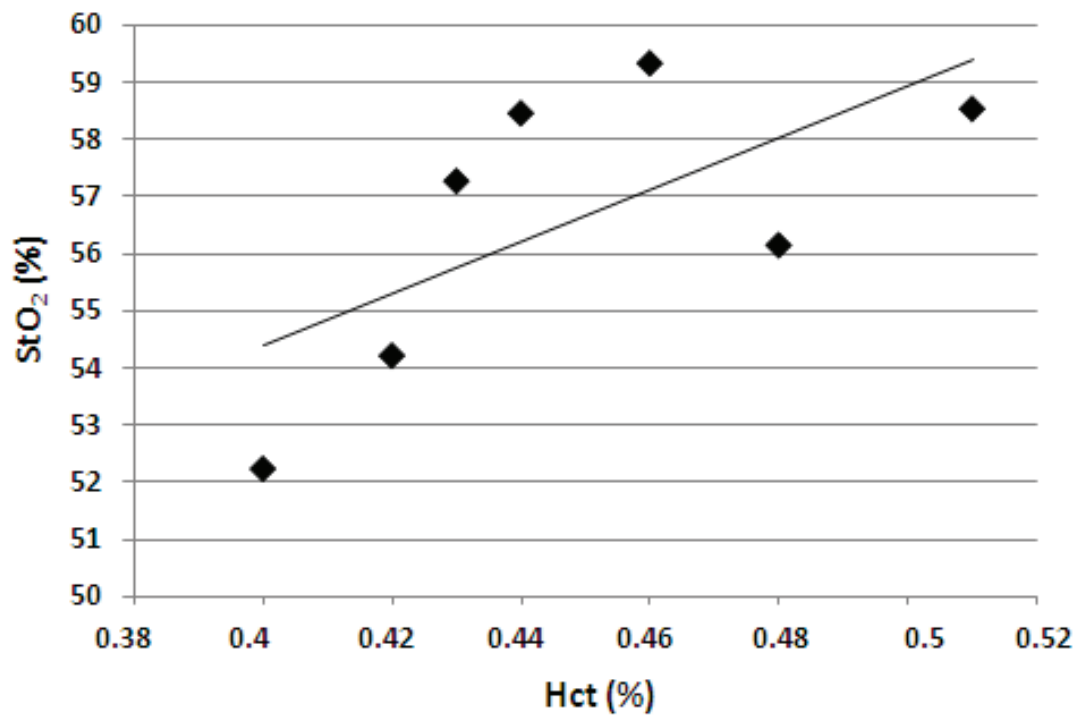


Figure 3. StO₂ estimated in the contralateral hemisphere (ROI_{ContraH}) versus patient haematocrit (n=6). Note that these StO₂ estimates have been corrected by the individual patient's haematocrit.

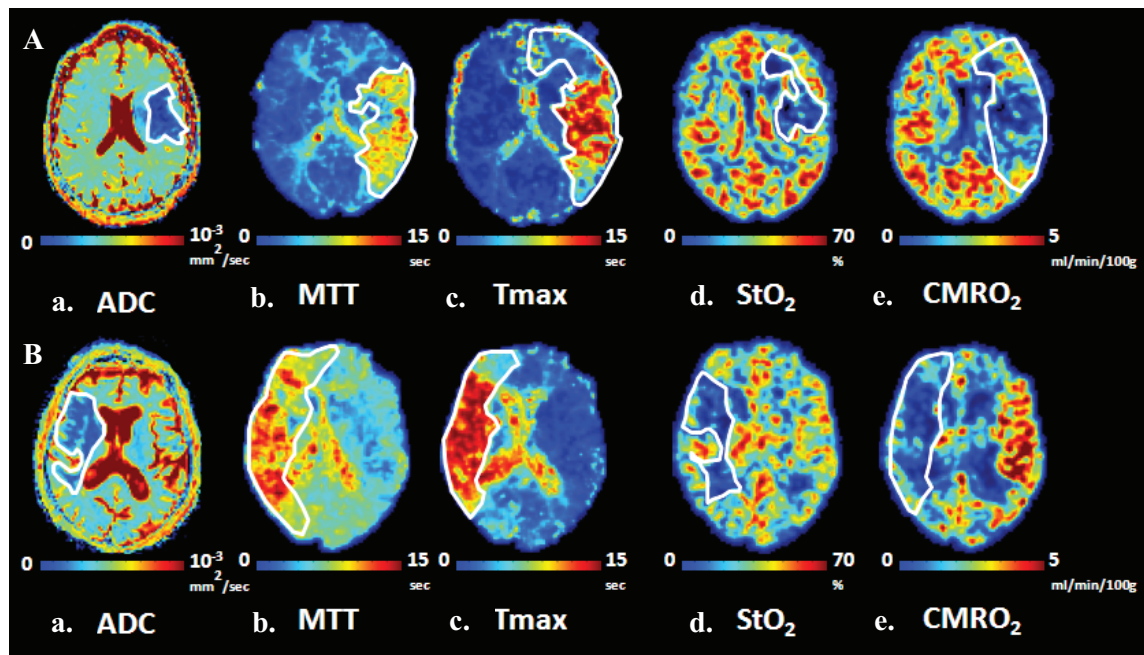


Figure 4. Contours of ROI_{ADC} (a), ROI_{MTT} (b), ROI_{Tmax} (c), ROI_{StO₂} (d) and ROI_{CMRO₂} (e) superimposed on the map on which they were respectively drawn for the patients #4 (5.A) and #7 (5.B).

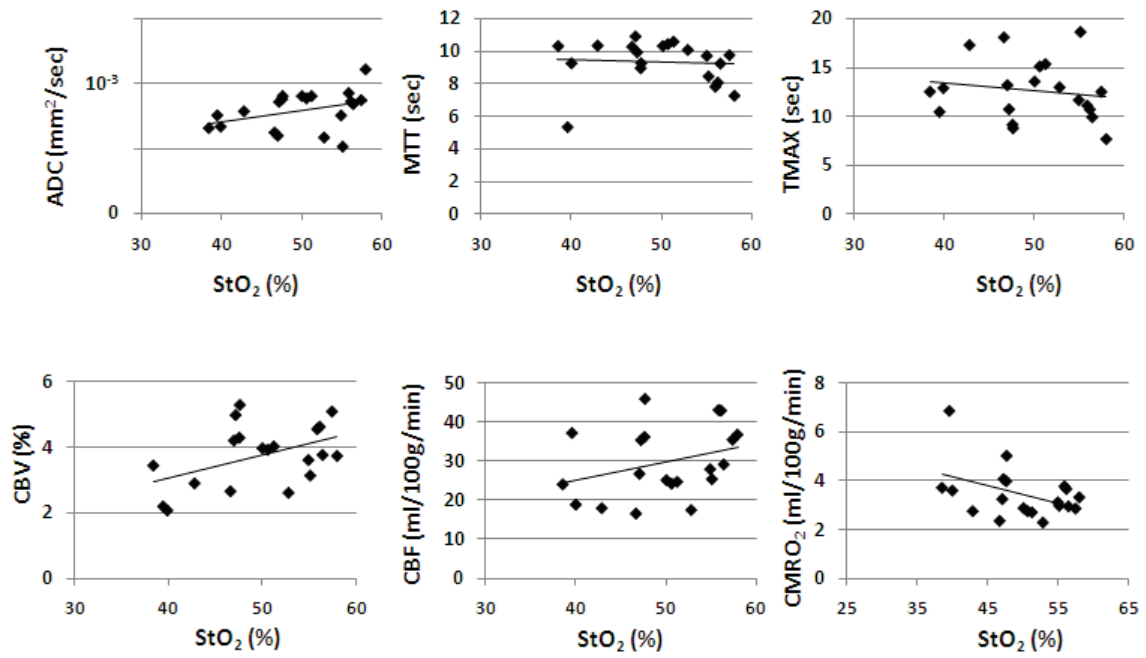


Figure 5. StO_2 estimated versus ADC, MTT, Tmax, CBV, CBF and CMRO₂ measured in ROI_{ADC}, ROI_{MTT}, ROI_{Tmax}, ROI_{StO2} and ROI_{CMRO2}.

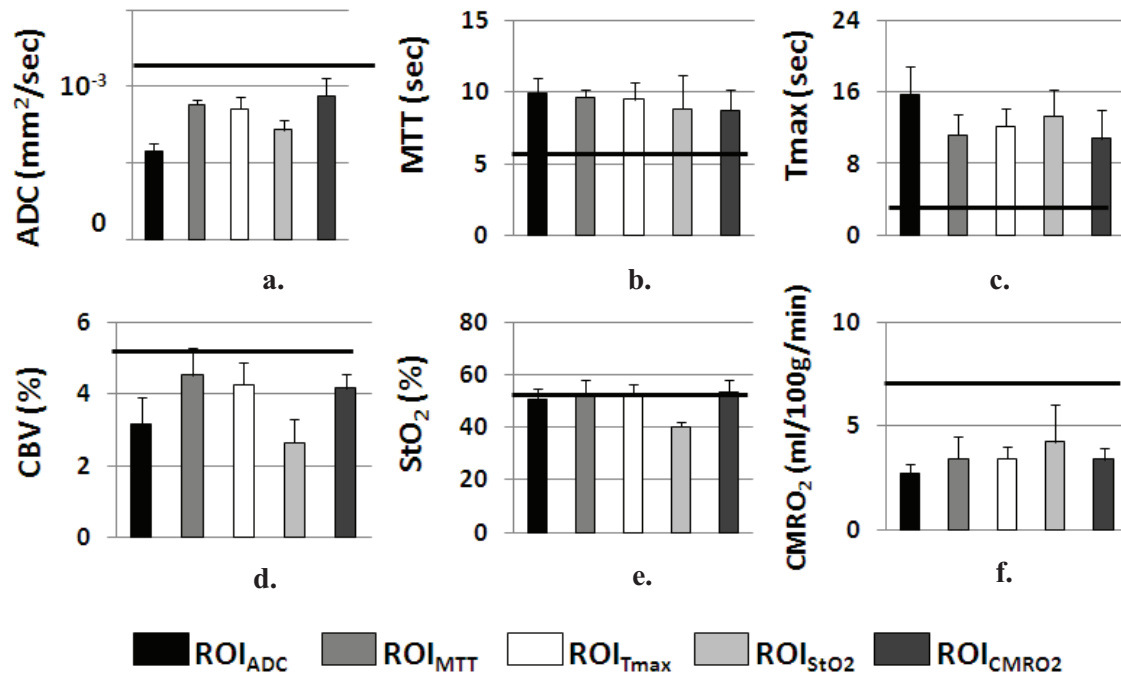


Figure 6. Estimates of ADC, MTT, Tmax, CBV, StO₂ and CMRO₂ obtained from the five ROIs (ROI_{ADC}, ROI_{MTT}, ROI_{Tmax}, ROI_{StO2} and ROI_{CMRO2}) and averaged across patients (n=4) (mean±SD). The black line represents the corresponding ROI_{ContraH} value.

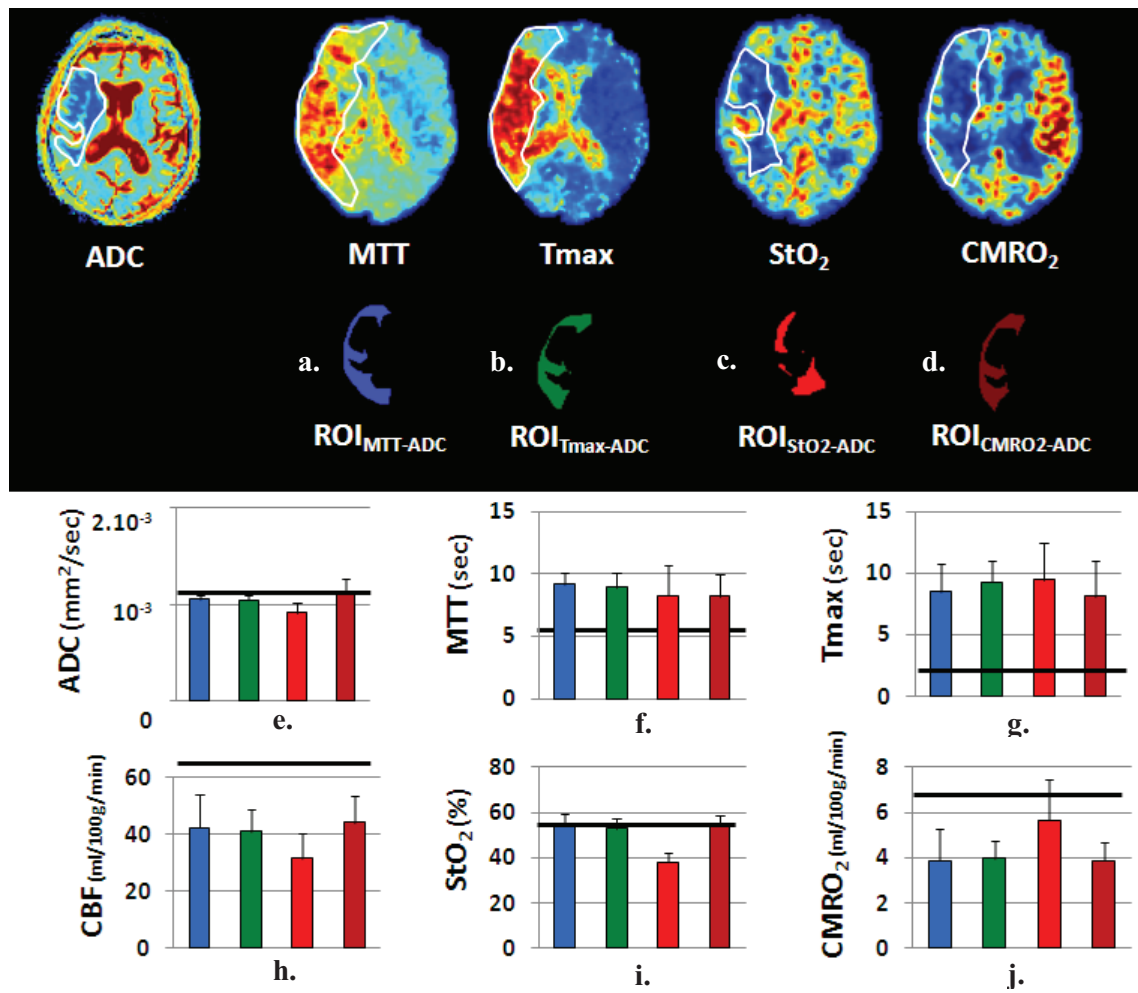


Figure 7. Mismatch masks (ROI_{MTT-ADC} (a), ROI_{Tmax-ADC} (b), ROI_{StO₂-ADC} (c), ROI_{CMRO₂-ADC} (d)) obtained for patient #4 and mean estimates of ADC (e), MTT (f), Tmax (g), CBF (h), StO₂ (i) and CMRO₂ (j) in each mismatch mask. The black line represents the corresponding ROI_{ContraH} value.

Table

Table 1. Clinical assessment and infarct volume for 8 patients with acute stroke.

ID	Age Years	Sex M/F	Stroke signs	Territory	ROI _{ADC}		ROI _{MTT}		ROI _{Tmax}		ROI _{StO2}		ROI _{CMRO2}		Delay	Hct	NIHSS	HTA
					(mm ²)	(mm ² /s)	(mm ²)	(sec)	(mm ²)	(sec)	(mm ²)	(%)	(mm ²)	(ml/100g/min)	(min)	(%)		Y/N
3	67	M	R hemiplegia	L MCA	154	6.5 10 ⁻⁴	287	3.1	90	13.3	NA	/	40	4.4	197	0.4	13	N
4	59	M	R hemiplegia/aphasia	L MCA	1559	5.1 10 ⁻⁴	4309	9.8	6865	11.1	1191	33.4	5968	3.6	395	0.46	13	N
5	72	M	L cerebellar ataxia	L AICA	548	5.8 10 ⁻⁴	1149	9.3	839	11.7	543	39.9	1881	3.3	197	0.48	4	Y
6	83	F	L hemiparesis	R TFA	6	7.3 10 ⁻⁴	5707	10.3	NA	/	NA	/	NA	/	236	0.43	10	Y
7	82	F	L hemiplegia	R MCA	2422	6.2 10 ⁻⁴	NA	/	5144	15.1	3149	42.8	4943	2.7	230	0.44	19	Y
9	54	F	L arm paresis	R ACA	45	4.7 10 ⁻⁴	91	11.8	34	3.8	NA	/	NA	/	277	0.51	3	Y
10	79	M	R hemiplegia	L MCA	315	5.9 10 ⁻⁴	854	9.3	642	10.7	375	38.5	593	3.9	190	0.48	??	Y
11	50	F	L arm paresis	R MCA	166	5.0 10 ⁻⁴	327	7.2	136	5.9	NA	/	842	9.4	110	0.42	2	Y

MRI Delay: MRI delay from stroke onset, NIHSS: initial NIHSS, NA: not applicable (no lesion was detected on the map so no ROI was drawn)

8.4 Discussion complémentaire et conclusion

Dans cette étude, nous avons observé que les valeurs de StO_2 obtenues dans le territoire controlatéral à la lésion étaient de l'ordre de 53%. Bien que légèrement plus faibles, ces valeurs semblent être en accord avec celles décrites dans la littérature en IRM sur des sujets sains (An et al., 2000 ; He et al., 2007). Une augmentation du taux d'hématocrite semblerait être corrélée à une augmentation de la StO_2 , mesurée au niveau du tissu controlatéral. Cette relation s'explique physiologiquement. En effet, pour une consommation en oxygène constante, et donc à extraction d'oxygène constante, la saturation en oxygène est proportionnelle à la fraction volumique de globules rouges circulant dans le sang.

Dans les régions d'intérêt délinées par les cliniciens, on constate qu'aucun des paramètres n'est significativement corrélé avec la saturation tissulaire en oxygène. Ces résultats suggèrent que la StO_2 apporterait des informations différentes des autres paramètres traditionnellement explorés dans l'étude de l'AVC.

Une imagerie de la pénombre permettrait une meilleure sélection par les cliniciens des patients pour lesquels un traitement thérapeutique serait approprié. Plus de 25 ans après sa proposition de concept, la définition de la pénombre n'est toujours pas tranchée. En effet, de nombreuses publications utilisent l'imagerie de perfusion en IRM pour caractériser la pénombre et les avancées à la fois sur l'imagerie de perfusion et sur les solutions thérapeutiques de l'AVC (bénéfice de la reperfusion au-delà de 6h, l'infarctus grandit moins après reperfusion même au-delà de 6h (Lansberg et al., 2012)) ont conduit ces dernières années à une redéfinition du rôle du mismatch diffusion-perfusion dans la prise en charge du patient (Copen et al., 2011).

Nous avons repéré dans notre étude à partir d'un mismatch perfusion/oxygénation une région pour laquelle le débit sanguin cérébral et la StO_2 sont abaissés, région qui répondrait aux critères définissant la pénombre (Furlan et al., 1996). Nous ne pouvons pas déterminer avec certitude, qui plus est sur un aussi faible nombre de patients, que l'imagerie de l'oxygénation permettrait de mieux définir la zone de pénombre. Un suivi longitudinal de ses patients nous permettrait de déterminer avec plus de précision le volume final de l'infarctus et de le comparer avec la région considérée comme la pénombre en phase aigue. De plus, il a été observé par TEP qu'une région présentant une StO_2 faible représente chez certains patients la pénombre et a contrario pour d'autres l'oligémie (Furlan et al., 1996). L'oligémie est caractérisée comme une région située au pourtour de l'aire infarctée qui présente une

diminution modérée du débit sanguin cérébral et une faible StO_2 , mais qui n'évoluera pas spontanément vers la nécrose. Une fois encore, le suivi longitudinal de ces patients nous permettrait d'avoir plus d'informations sur la zone de mismatch perfusion-oxygénation que nous avons mis en évidence dans ce travail.

Dans ce contexte, l'étude de l'oxygénation cérébrale en complément de l'étude de la perfusion cérébrale pourrait être intéressante pour déterminer avec plus de précision l'étendu de la pénombre ischémique. De plus, nous avons démontré au travers de ce travail que l'imagerie de l'oxygénation cérébrale par IRM peut être accessible en clinique et utilisée dans le cadre de l'urgence médicale sans remettre en cause la prise en charge classique du patient.

Chapitre 9

Vasoréactivité cérébrale et oxygénation dans les sténoses supra-aortiques : l'étude VASOXY

9.1 Contexte de l'étude

Ce chapitre présente les résultats obtenus sur un groupe de patients atteints de sténose artérielle intracrânienne sévère (SAIS).

La pathologie artérielle sténo-occlusive est caractérisée par un rétrécissement de la lumière vasculaire provoqué généralement par la présence d'une plaque d'athérome. Une SAIS due à la présence d'athérosclérose peut être responsable de 5 à 10% des AVC (Sacco et al., 1995; Bogousslavsky et al., 1988) avec un risque de récurrence de plus de 15% par an (Marzewski et al., 1982; Craig et al., 1982 ; Wechsler et al., 1986 ; Mazighi et al., 2006). L'athérosclérose intracrânienne apparaît donc être responsable d'un grand nombre d'AVC, particulièrement pour les sténoses de 30 à 75% (Mazighi et al., 2008).

La mesure de la réserve vasculaire en IRM s'effectue grâce à la mesure de la vasoréactivité cérébrale par l'intermédiaire d'une séquence d'IRM fonctionnelle BOLD avec un stimulus hypercapnique (cf chapitre 1). Une diminution de la réserve vasculaire pourrait justifier la pose de stent endovasculaire (Attye et al., 2013). L'intérêt de l'étude de la vasoréactivité cérébrale a déjà été démontré avant et après recanalisation (Haller et al., 2008 ; Heyn et al., 2010). Cependant, il n'a jamais été démontré de relation entre une altération du métabolisme cérébral et une diminution de la réponse vasculaire. L'objectif de cette partie est donc d'évaluer le lien entre l'altération de la vasoréactivité cérébrale et une possible altération du métabolisme cérébral dans l'étude des SAIS.

Ce chapitre sera présenté en incluant la publication soumise dans le journal Stroke sous le titre : « Evaluation of a multiparametric qBOLD approach and cerebrovascular reserve in patients with severe arterial stenosis : a comparison study ».

Les auteurs sont: Julien Bouvier, Olivier Detante, Florence Tahon, Arnaud Attie, Thomas Perret, David Chechin, Marianne Barbieux, Kamel Boubagra, Katia Karambois, Irène Troprès, Sylvie Grand, Emmanuel Barbier et Alexandre Krainik.

9.2 Protocole

Dix sept patients ont été inclus dans cette étude. Cinq d'entre eux ont été exclus à cause d'un protocole incomplet (n=2), de mouvements excessifs (n=2) ou d'un problème technique lié à l'administration des gaz (n=1). Ainsi, l'analyse a porté sur un groupe de douze sujets (10 hommes, 2 femmes, 64.6 ± 14.9 ans) présentant une SAIS localisée dans l'hémisphère droit (n=8) ou gauche (n=4) au niveau de l'artère carotide interne (n=5) ou de l'artère cérébrale moyenne (n=7).

L'examen IRM a été réalisé sur un imageur 3T TX Achieva (Philips Healthcare®). Le protocole d'oxygénation décrit et utilisé dans les chapitres précédents a été précédé par une séquence anatomique 3DT₁, une séquence FLAIR et par l'acquisition d'IRMf BOLD en hypercapnie (8% de CO₂ inspiré).

A partir de l'acquisition 3DT₁, la SG et la SB ont été segmentées, et un masque de SG a été obtenu pour chacun des sujets. Les images ainsi segmentées ont été normalisées sur le template MNI (Montreal Neurological Institute). Puis une intersection entre les masques normalisés et les territoires vasculaires a permis d'obtenir les masques de SG dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM). Pour terminer, pour chacun des sujets, une étape de recalage entre les différentes cartographies de perfusion, d'oxygénation et de vasoréactivité a été réalisée.

L'acquisition FLAIR a permis d'évaluer la microangiopathie d'après les critères de Fazekas (Inzitari et al., 2009).

L'IRMf BOLD de la réserve vasculaire a été acquise lors d'un challenge gazeux en hypercapnie (8% CO₂). L'EtCO₂ moyen calculé a été utilisé en tant que régresseur physiologique dans l'analyse statistique effectuée sous SPM.

Pour chacun des paramètres, une valeur moyenne dans le territoire ipsilatéral et controlatéral a été calculée, ainsi qu'un index de latéralité. L'index de latéralité correspond pour un paramètre donné, à la différence entre le côté gauche et le côté droit sur la somme des côtés.

9.3 Publication en cours de soumission

Evaluation of a multiparametric qBOLD approach and cerebrovascular reserve in patients with severe arterial stenosis: a comparison study

BOUVIER Julien^{1,2,3} PhD, DETANTE Olivier, MD PhD^{1,2,4}, TAHON Florence, MD⁵, ATTYE Arnaud, MD⁵, PERRET Thomas^{1,2}, David CHECHIN, PhD³, BARBIEUX Marianne, MD⁴, BOUBAGRA Kamel, MD⁵, GARAMBOIS Katia, MD⁴, TROPRES Irène, PhD^{2,6}, GRAND Sylvie, MD PhD⁵, BARBIER Emmanuel L., PhD^{1,2} and KRAINIK Alexandre, MD PhD^{1,2,5}

¹ Inserm, U836, Grenoble, F-38042, France

² Joseph Fourier University, Grenoble Institute of Neurosciences, Grenoble, France

³ Philips France (Healthcare activity), Suresnes, France

⁴ Grenoble University Hospital, Stroke Unit, Department of Neurology, Grenoble, France

⁵ Grenoble University Hospital, Department of Neuroradiology and MRI, Grenoble, France

⁶ IRMaGe Facility, UJF – INSERM US17 – CNRS UMS 3552, Grenoble, France

*Corresponding author:

Julien BOUVIER

Grenoble Institut des Neurosciences – U836

Team 5 «Functional NeuroImaging and Brain Perfusion»

UJF Site santé – BP 170

38042 Grenoble cedex 9

Tel: 33 4 56 52 05 88 / Fax: 33 4 56 52 05 98

bouvierjulien@neuf.fr

Abstract

Multiparametric qBOLD (mqBOLD) approach provides with MRI tissular oxygen saturation (StO_2) and cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO_2) maps. To identify hemodynamic alteration related to steno-occlusive disease, functional MRI of cerebrovascular reserve (BOLD MRI CVR) to hypercapnia has been proposed. The aim of the present study was to evaluate by MRI how oxygen parameters (StO_2 , CMRO_2), assessed with mqBOLD approach, correlates with CVR in patients ($n=11$) with severe intracranial arterial stenosis (SIAS). The perfusion (dynamic susceptibility contrast), oxygenation and cerebrovascular reserve were compared. The MR protocol conducted at 3T was approximately 1 h. Regions of interest (ROI) measures on maps were delineated on segmented gray matter of middle cerebral artery (MCA) territories.

We have shown that decreased CVR is spatially associated with decreased CMRO_2 in GM of patients with severe intracranial arterial stenosis. Further, the degree of ipsilateral CVR reduction was well-correlated with the amplitude of the CMRO_2 deficit. The CMRO_2 altered suggests the presence of a subacute ischemia explained by both a decrease in perfusion and in CVR. CVR and mqBOLD method may be helpful in the selection of patients undergoing vascular surgery and in the evaluation of the success of therapeutic interventions used to prevent brain ischemia.

Words: 199/250

Keywords: intracranial stenosis, BOLD MRI, cerebrovascular reserve, hypercapnia, perfusion, brain, microvasculature, tissular oxygen saturation (StO_2)

Running title: Oxygenation and cerebrovascular reserve in patients with severe arterial stenosis

Introduction

Steno-occlusive disease of the intracranial arteries leads to ischemic stroke which is the leading cause of disability [1]. At two years, the recurrence rate of ischemic event in the territory of the stenotic artery reaches up to 40%, and even 60% in case of clinical signs of hemodynamic disorders [2]. In case of severe intracranial arterial stenosis (SIAS), treatment management remains debated. In case of recurrence of ischemic events such as stroke or transient ischemic attack (TIA) and despite intensive medical treatment, percutaneous transluminal angioplasty and stenting (PTAS) has been proposed but its effectiveness remains controversial due to its morbidity [3] [4]. Thus, to better identify among patients those at higher risk of recurrence of ischemic events and to demonstrate post-therapeutic benefit, functional MRI of cerebral vasoreactivity (CVR) has been proposed to map the vascular reserve downstream the stenosis before and after treatment ([5] [6] [7] [8] [9]).

Additionally, subtle abnormalities on diffusion imaging of the parenchyma with impaired CVR suggested the presence of low-grade ischemic injury [10]. Indeed, previous studies using nuclear medicine imaging identified patients to have impaired CVR and oxygen metabolism when collateral supply was inadequate to maintain normal cerebral perfusion pressure (CPP) ([11] [12]). However, these gold standard techniques are used to quantify of relevant physiological variables, these methods are expensive and hardly available.

Recent advances in brain oxygenation mapping using MRI would be of great interest to further characterize vascular and metabolism disorders in patients with SIAS. Several BOLD MRI techniques have been proposed to map oxygen extraction fraction (OEF) in the clinical setting [13]. The most accurate approach and more

clinically applicable are based upon the theoretical model (quantitative BOLD model) proposed by Yablonskiy and Haacke [14] [15]. Christen *et al.* has recently proposed a simple multiparametric qBOLD (mqBOLD) MR method [16] validated using numerical simulations [17] to map 1^o) tissular oxygen saturation (StO_2) which represents the ratio of oxyhaemoglobin to total haemoglobin, and 2^o) cerebral metabolic rate of oxygen ($CMRO_2$). He showed the need for access to additional measurements such as cerebral blood volume (CBV) or T_2 to obtain reliable information on oxygenation with BOLD MR imaging [18]. First results obtained with this model are very encouraging especially in acute ischemic stroke [19] [20].

Although CVR and oxygen metabolism have already been evaluated by TEP in patients with SIAS, no combined CVR and oxygenation mapping using MRI has been performed, yet. Here, we used MRI to simultaneously evaluate brain oxygenation assessed with mqBOLD approach and CVR in patients with SIAS.

Subjects and Methods

Groups

Patients were recruited in the neurological ward of Grenoble University hospitals. Inclusion criteria were: 1°) SIAS diagnosed on CT angiography (>70% using NASCET measurements); 2°) no contra-indication to MRI scanning; 2°) no contra-indication to Gd-Dota intravenous administration; 3°) non-smoking; 4°) no other evolutive disease such as respiratory, renal or cardiac insufficiency, cancer, psychiatric disorder. Exclusion criteria were: 1°) incomplete imaging MR acquisition; 2°) excessive head motion (translation or rotation > 2mm or > 2° in any direction, respectively; 3°) inappropriate hypercapnic stimuli. The study was approved by the Grenoble University Hospital Ethics Committee and according to the Declaration of Helsinki. Patients were included after providing a written informed consent.

MR Protocol

MRI protocol (fig. 1) was carried out on a 3T Achieva MR scanner (Philips Healthcare®), at the Grenoble University Hospital, using a whole-body RF transmit and 8-channel head receive coils. The total duration of the MR protocol was approximately 1 h.

Anatomical studies

Anatomical studies consisted in:

A 3D gradient recalled echo (GRE) T₁-weighted image (WI) (160 contiguous slices, slice thickness = 1 mm, TR/TE:9.8/4.6 ms, 512 x 512 matrix, a field of view (FOV) of 256 x 160 mm field of view and 4.5 min acquisition time).

An axial T₂ Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR-WI) sequence (30 slices, thickness = 4mm, TR/TE: 11000/125 ms, 512 x 512 matrix, a FOV of 230 x 180 mm and 2.9 min acquisition time).

An MR angiography was performed using a time of flight (TOF) sequence (130 slices, thickness=1.4 mm, TR/TE:25/3.4 ms, 560 x 560 matrix, 220x 180 mm field of view and 5.3 min acquisition time) on the circle of Willis.

These sequences were acquired in an axial plane, parallel to the anterior commissure-posterior commissure (AC-PC), covering the entire brain.

BOLD study

BOLD imaging consisted in a T₂* WI GRE Echo Planar Imaging (EPI) acquisition (32 axial slices, slice thickness= 4 mm, TR/TE:3000/45 ms, alpha: 90°, 64 x 64 matrix, a FOV of 256 x 256 mm and 12.1 min acquisition time) with a whole brain coverage.

The hypercapnic stimulus was block-designed using a gas mixture of 8% CO₂ , 21% O₂ and 71% N₂, administered on simple blind mode with a high concentration mask according to the following paradigm: [air (1 min) – hypercapnia (2 min) – air (1 min)] x 3. Physiological parameters including end-tidal CO₂ pressure (PetCO₂), arterial oxygen saturation (SpO₂), breath frequency and heart rate were monitored using a MR compatible device (Maglife, Schiller medical). This protocol induces an increase EtCO₂, partial pressure (PetCO₂) of about 10 mm Hg (fig. 2), recorded via nasal canula.

Basal perfusion study

Perfusion-WI MRI. PWI was performed by dynamic gradient-echo echo-planar imaging (25 contiguous slices, thickness = 4mm, TR/TE: 1670/40 ms, 112 x 112 matrix, a FOV of 224 x 184 mm), tracking a bolus of 0.1 mmol/kg of Gadolinium-

DOTA (0.1mmol/kg, Guerbet, France), injected at a rate of 5 mL/s with a magnetic resonance compatible power injector (MEDRAD, Inc., Warrendale, PA, USA). This injection was flushed by a bolus of physiological saline (60 ml). To obtain an accurate estimate of the baseline MR signal intensity $S(0)$ prior to the arrival of contrast agent an injection delay of 10 seconds was applied. Eighty single-shot, gradient-echo, echo-planar images, were obtained in each of the slices during the 1.08 minute acquisition time.

Oxygenation study

In addition to the perfusion sequence, oxygenation study consisted in two sequences acquired in the same plane as BOLD imaging, covering a 2-cm thick slab centred on the lesion as previously detected by the TOF sequence:

A 3D multi gradient echo (MGE3D) sequence to obtain T_2^* estimates (25 slices, 23 echoes, TR/TE = 164/5.83 ms, ΔTE = 7ms, 224 x 224 matrix, resolution = 1 x 1 x 0.8 mm and 4.23 min acquisition time);

A multi spin-echo (MSME) to map T_2 (5 slices, TR/TE = 1282/9 ms, 32 echoes, ΔTE = 9.04 ms, 112 x 112 matrix, resolution = 2 x 2 x 4mm and 3.07 min acquisition time).

Data processing and analysis

Data analysis was performed using Matlab (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA), the SPM8 software (SPM, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and custom routines.

Anatomical data

Gray and white matters (GM-WM) were segmented through the 3D GRE T_1 sequence, and a gray matter masks was obtained by thresholding the individual

smoothed gray-matter maps. T₂-FLAIR was analysed to rate the microangiopathy according to the simplified Fazekas scale [21].

BOLD data.

Preprocessing steps included in-plane motion correction (realignment), spatial normalization to the Montreal Neurologic Institute (MNI) T₁-weighted template, and spatial smoothing with a 16-mm Gaussian Kernel.

BOLD CVR fMRI was acquired with a block-design hypercapnic challenge (8% CO₂). Average end-tidal CO₂ pressure (EtCO₂) was used as a physiological regressor for statistical analyses with a general linear model (SPM8) (fig. 2). CVR was expressed as percent change of BOLD signal per mm Hg change of PetCO₂.

Perfusion data. The arterial input function (AIF) was extracted from a single slice of the perfusion scan containing the middle cerebral artery. Then, the Mean Transit Time (MTT), and the Time-to-maximum (Tmax) maps were calculated pixel-wise with a deconvolution approach based on a singular value decomposition [22] using a tracer arrival timing insensitive method and an automatic regularization of oscillations (oSVD) [23].

The relative Cerebral Blood Volume (rCBV) was estimated from the area under the curve of the voxel concentration. To obtain quantitative maps, the mean brain CBV was normalized to 5%. The MTT and Tmax maps were estimated from the area under the curve and from the time to maximum of the deconvolved function respectively [24]. rCBF was calculated as the ratio rCBV/MTT from the central volume theorem [25]. The excluded voxels from the computation were averaged with the nearby voxels.

Oxygenation data. The mqBOLD data were processed as described in [16] and illustrated on Figure 1. Briefly, StO₂ maps were obtained pixelwise from a combination of CBV and T₂' according to the following equation:

$$\text{StO}_2 = 1 - (4/3 \cdot \pi \cdot \gamma \cdot B_0 \cdot \Delta\chi_0 \cdot \text{Hct} \cdot T_2' \cdot \text{CBV})^{-1} \quad [2]$$

where $1/T_2' = 1/T_2^* - 1/T_2$, $\Delta\chi_0 = 0.264 \times 10^{-6}$ is the difference in magnetic susceptibilities between fully oxygenated and fully deoxygenated haemoglobin, Hct = 0.42 is the hematocrit fraction, $\gamma = 2.675 \times 10^8$ rad/s/T is the nuclear gyromagnetic ratio, $B_0 = 3\text{T}$ is the strength of the main magnetic field. T₂ and T₂* maps were calculated by fitting a monoexponential decay to the corresponding MR images. To correct for macroscopic magnetic field inhomogeneities, the 3D gradient echo sequence was spatially averaged [16]. The final spatial resolution was that of the multi spin-echo sequence: 2 x 2 x 4mm.

Eventually, the CMRO₂ was computed pixel-wise using:

$$\text{CMRO}_2 = \text{CaO}_2 \cdot \text{CBF} \cdot (1 - \text{StO}_2) \quad [3]$$

where CaO₂, the arterial oxygen content, was set to 21 ml O₂ / 100 ml of blood [26] [27].

Finally, StO₂, CMRO₂ and perfusion maps were co-registered to the T₂ map and normalized to the MNI T₁-weighted template using BOLD imaging matrix transformation. After normalization, the final spatial resolution was 2*2*2 mm.

Thus, maps of basal perfusion, oxygenation and vasoreactivity maps were obtained for each subject.

Regions of interest (ROI) measures on both %BOLD signal change/mmHg EtCO₂ and others maps were delineated on segmented gray matter of the vascular territories. We calculated mean values and a laterality index (LI) for middle cerebral artery (MCA) territories and each parameter with $\text{LI}_{\text{MCA}} = (\text{Left_Value}_{\text{MCA}} -$

$\text{Right_Value}_{\text{MCA}} / (\text{Left_Value}_{\text{MCA}} + \text{Right_Value}_{\text{MCA}})$ where Value represents a parameter (CVR, StO₂, CMRO₂...).

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS 18.0®. Kolmogorov-Smirnov tests on variable of interest (CBV, CBF, MTT, Tmax, CVR, CMRO₂) and associated laterality indices show no significant differences to normal distribution. Thus, parametric statistical studies were further performed. Interhemispheric comparisons for mean ROI_{MCA} values were estimated using paired Student's t test. Correlations studies across parameters were estimated using R Pearson coefficient. To examine the ability of perfusion and CVR to predict CMRO₂, we conducted linear regression studies with stepwise backward selection. The probability value for exit the logistic regression was set at 0.10. Adjusted odds ratios with 95% confidence intervals were calculated. Statistical significance was set for $p < 0.05$. All data are expressed as mean \pm standard deviation ($m \pm sd$).

Results

Seventeen patients were enrolled into the study. No adverse reaction to the Gd-dota administration and to hypercapnic stimulus was reported. However, **5** patients were excluded because of incomplete protocol realization (n=2), inappropriate hypercapnic stimulus (n=1), or excessive movements (n=2), leaving 12 patients for further analyses (10 men, 2 women; age range from 28 to 85 years ($m \pm sd = 64.6 \pm 14.9$ yo)). Severe intracranial arterial stenosis were located on the right (n=8) or left (n=4) internal carotid (ICA) (n=5) or MCA (n=7). Patients' characteristics are summarized in Table 1.

Basal perfusion

In the MCA territory ipsilateral to SIAS, CBV, CBF, MTT and Tmax values were $5 \pm 0.6\%$, 65.2 ± 27.2 ml/100g/min, 5.7 ± 2.2 sec and 2.7 ± 0.9 ml/100g/min, respectively. In the contralateral MCA territory, these parameters were $5.4 \pm 0.6\%$, 76.6 ± 34.5 ml/100g/min, 5.4 ± 2.1 sec, and 2.3 ± 0.8 ml/100g/min.

For CBF, Tmax, paired Student's t tests showed significant differences between ipsi- and contralateral MCA territories (Figures 3a-d). These interhemispheric differences estimated using lateral indices ranged for LI_{MCA_CBF} from -0.16 to 0.13, and for LI_{MCA_Tmax} from -0.18 to 0.22.

Cerebral vasoreactivity

BOLD signal curves obtained after normalization for the EtCO₂ time lag and regressor used for fMRI analyses based on mean EtCO₂ variation time courses during hypercapnia are represented in Figure 2.

Paired Student's comparisons showed that mean CVR values were significantly lower in the ipsilateral MCA territory (0.18 ± 0.07 BOLD/mmHg) than in the contralateral hemisphere (0.21 ± 0.08 %BOLD/mmHg) (Figure 3e). LI_{MCA_CVR} values ranged from -0.27 to 0.14.

Oxygenation

Mean $CMRO_2$ values measured in the ipsilateral MCA territory (4.6 ± 1.8 ml/100g/min) were significantly lower than $CMRO_2$ measured in the contralateral MCA territory (5.3 ± 2.2 ml/100g/min) ($p < 0.001$) (Figure 3f). For mean StO_2 values, no significant difference was observed between the ipsilateral MCA territory ($45.2 \pm 5.1\%$) and the contralateral territory ($46.4 \pm 5.4\%$). $LI_{MCA_StO_2}$ ranged from -0.12 to 0.05 and for $LI_{MCA_CMRO_2}$ ranged from -0.18 to 0.11.

Correlations and regression studies

Correlation analyses were conducted to investigate the relationships between basal perfusion, cerebral vasoreactivity, and oxygenation mapping.

In the ipsilateral hemisphere, $CMRO_2$ was positively correlated with CBF ($R=0.96$, $p < 0.001$), and negatively correlated with MTT ($R=-0.78$, $p < 0.003$) and with T_{max} ($R=-0.59$; $p < 0.04$). No significant correlation was observed with CBV ($R=-0.12$, ns), StO_2 ($R=-0.025$, ns) or CVR ($R=0.06$, ns). No significant correlation was detected between StO_2 and CVR or between basal perfusion parameters and CVR.

In the contralateral hemisphere, $CMRO_2$ was positively correlated with CBF ($R=0.96$, $p < 0.001$), and negatively correlated with MTT ($R=-0.74$, $p < 0.006$) and with T_{max} ($R=-0.59$; $p < 0.04$). No significant correlation was observed with CBV ($R=0.23$, ns),

StO₂ (R=0.21, ns) or CVR (R=0.12, ns). No significant correlation was detected between StO₂ and CVR or between basal perfusion parameters and CVR.

As described in the literature [28], age was positively correlated with LI_{MCA_CVR} (R=0.59; p<0.05), LI_{MCA_CBF} (R=0.84; p=0.001), LI_{MCA_CMRO₂} (R=0.92; p<0.001) and negatively correlated with LI_{MCA_MTT} (R=-0.61; p=0.05) and LI_{MCA_Tmax} (R=-0.61; p<0.05).

For interhemispheric differences estimated by laterality indices, we found positive correlation between LI_{MCA_CMRO₂} and LI_{MCA_CBF} (R = 0.93; p<0.001) (fig. 5a).

The LI_{MCA_CMRO₂} was also positively correlated with the LI_{MCA_CVR} measured under hypercapnic challenge (R=0.92; p<0.001) (fig. 5b) and with LI_{MCA_MTT} (R=-0.68 p<0.02). A trend towards a negative correlation was found between LI_{MCA_CMRO₂} and LI_{MCA_Tmax} (R=-0.57 p<0.06). LI_{MCA_CVR} also correlated with LI_{MCA_CBF} (R=0.84; p=0.001) and LI_{MCA_MTT} (R=-0.61; p<0.03).

Among all parameters, the stepwise linear regression study, conducted to predict LI_{MCA_CMRO₂}, selected both LI_{MCA_CBF} (p=0.01) and LI_{MCA_CVR} (p=0.02). The constant was -0.007 and not significant. Thus, LI_{MCA_CMRO₂} was predicted by $LI_{MCA_CMRO_2} = 0.54.LI_{MCA_CBF} + 0.46.LI_{MCA_CVR}$. The adjusted model explained 93% of the variance LI_{MCA_CMRO₂}.

Illustrative cases are shown in Figure 4.

Discussion

We report the first MR study in patients with severe intracranial arterial stenosis (SIAS) combining measurements of basal perfusion, cerebral vasoreactivity (CVR) using BOLD imaging during hypercapnic challenge, and tissular oxygenation using mqBOLD. In such patients, previous studies suggested that low-grade ischemia may occur in the parenchyma downstream the SIAS. Indeed in these vascular territories, we detected strong correlations between oxygenation (CMRO_2), basal perfusion (CBF), and CVR impairments (fig. 5). These results are in line with previous works using PET or DTI, and showing strong relationships between disorders of basal and functional changes of perfusion and oxygen metabolism.

mqBOLD approach : a promising MR technique

A previous study reported a decreased T_2' values in regions with perfusion delay presumably reflecting focally increased OEF, but did not directly correlate this modification with CVR [29]. Another recent investigation showed a significant OEF increase in the hemisphere ipsilateral to the stenotic or occluded artery compared with the contralateral hemisphere [30], consistent with others studies [31-32]. However, to our knowledge, the present study is the first study by MRI combining oxygenation mapping with perfusion and CVR imaging in patients with SIAS. Although, the correlation between CMRO_2 and CVR was not quantitatively statistically significant, we suppose that a similar relationship may exist in other pathologies that cause chronic CVR impairment, for example, in patients with Alzheimer's disease [33-34].

Basal perfusion and oxygenation values

It has already been shown by PET that there are regional differences in CMRO_2 and CBF in normal subjects during the resting state. Indeed, CBF and CMRO_2 are always high in the visual cortex and a low OEF in the sensorimotor cortex seems exist [35]. Our method provides parametric maps with sufficient spatial resolution to distinguish regional differences in the contralateral hemisphere (fig. 4).

A previous report by MRI showed that an elevated OEF was detected in patients with severe atherosclerotic MCA disease. A decreased CBF was associated with elevated OEF [30]. In our study, a significant decreased of the CBF was observed in the hemisphere ipsilateral to the vascular lesion (fig. 3), consistent with the hemodynamic impairment [37]. However, no significant differences between ipsilateral and contralateral StO_2 values were observed.

CVR and Oxygenation values

OEF measured by PET and CVR to acetazolamide have been used as predictors for subsequent ischemic stroke in patients with occlusive carotid artery diseases [38-39]. However, recent studies have shown that reduced CVR does not always accompanied by an elevated OEF. Indeed, Kuroda et al. and Nemoto et al [44]. showed that only half of the patients with reduced CVR had also an elevated OEF. The present study showed that only one subject had normal physiological StO_2 values in both ipsilateral and contralateral hemisphere, if we consider normal StO_2 physiological value equal to 60%. This difference with respect to the normal ranged from 14% to 23% in the ipsilateral hemisphere and from 6% to 19% in the contralateral hemisphere. Thus, a decrease CVR was related to an elevated OEF.

We found that CMRO_2 and CVR were significantly decreased in the hemisphere ipsilateral to the stenotic artery compared with the contralateral hemisphere (fig. 3). However, previous study showed that reduced CBF and preserved CVR characterize oxygen hypometabolism due to incomplete infarction in occlusive carotid artery diseases [40].

Oxygenation and CVR limitations

The values of StO_2 in our study were consistent with those of PET studies reported and relatively lower than those of MRI study [30]. Consequently, CMRO_2 values appeared slightly higher than those of PET [41]. To obtain a quantitative measurement of oxygenation, one must have a known haematocrit. The main limitation of this study is that we used a global haematocrit value to calculate oxygenation parameters. Similarly, an average EtCO_2 was used as a physiological regressor instead of an individual EtCO_2 . In fact, BOLD responses could depend on vasomotor differences due to any variability in the capnic modulation across patients and not only to the presence of the pathology [33].

The global and regional variations in the CVR observed in patients may be related with modifications in the basal cerebral perfusion, consistent with previous report [42]. In this study, CVR impairment was also associated with a decrease CMRO_2 in GM of patients with SIAS. The CMRO_2 altered suggests the presence of a subacute ischemia explained by both a decrease in perfusion and in CVR. Indeed, it has been shown that CVR impairment was associated with increased ADC in the normal appearing WM of patients with SIAS, which may represent low-grade ischemic injury [10]. Thus, CVR fMRI and mqBOLD approach may help to predict the risk of

hemodynamic stroke and to better define treatment strategy, including intravascular stenting.

Conclusion

This study is the first report of CMRO₂ obtained with MRI on patients with SIAS disease. The metabolism alteration was related to a decrease in vasoreactivity capacity and an hemodynamic impairment. The mqBOLD method provided us high resolution maps in patients with SIAS and may be a promising complementary MR technique in the management of patients with hemodynamic disorder. Moreover, this approach may be helpful in the selection of patients undergoing vascular surgery and in the evaluation of the success of therapeutic interventions used to prevent brain ischemia.

Acknowledgments

The authors acknowledge the MRI facility of Grenoble (UMS IRMaGe) for their experimental supports. J.B. received a CIFRE stipend from Philips Healthcare.

References

- [1] Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:480–486.
- [2] Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, Woimant F. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenosis: the GESICA study. *Neurology* 2006;66:1187-91
- [3] Chimowitz MI, Lynn MJ et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;352:1305-1316.
- [4] Fiorella D, Levy EL, . US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: Periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887
- [5] Attie A, Villien M, Tahon F, Warnking J, Detante O, Krainik A. Normalization of cerebral vasoreactivity using BOLD MRI after intravascular stenting. *Hum Brain Mapp* 2013;
- [6] Haller S, Bonati LH, . Reduced cerebrovascular reserve at CO2 BOLD MR imaging is associated with increased risk of periinterventional ischemic lesions during carotid endarterectomy or stent placement: Preliminary results. *Radiology* 2008;249:251-258
- [7] Heyn C, Poubanc J. Quantification of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging and correlation with conventional angiography in patients with Moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31;862-867.
- [8] Mandell DM, Han JS, . Mapping cerebrovascular reactivity using blood oxygen level-dependent MRI in patients with arterial steno-occlusive disease: comparison with arterial spin labeling MRI. *Stroke* 2008;39:2021-2028
- [9] Han JS, Abou-Hamden A, Mandell DM, Poubanc J, Crawley AP, Fisher JA, et al. Impact of extracranial-intracranial bypass on cerebrovascular reactivity and clinical outcome in patients with symptomatic moyamoya vasculopathy. *Stroke* 2011;42:3047—54.
- [10] Conklin J, Fierstra J, Crawley AP, Han JS, Poubanc J, Silver FL, Tymianski M, Fisher JA, Mandell DM, Mikulis DJ. Mapping white matter diffusion and cerebrovascular reactivity in carotid occlusive disease. *Neurology* 2011;77:431-8
- [11] Baron JC, Jones T. Oxygen metabolism, oxygen extraction and positron emission tomography: historical perspective and impact on basic and clinical neuroscience. *NeuroImage* 2012;61:492-504
- [12] Nemoto EM, Yonas H, Chang Y. Stages and thresholds of hemodynamic failure. *Stroke* 2003;34:2-3
- [13] Hongyu An Weili Lin. Quantitative Measurements of Cerebral Blood Oxygen Saturation Using Magnetic Resonance Imaging. *J Cereb Blood Flow and Metab* 2000;20:1225–36
- [14] Yablonskiy DA, Haacke EM. Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. *Magn Reson Med* 1994;32:749–63
- [15] Xiang He and Dmitriy A. Yablonskiy Quantitative BOLD: Mapping of Human Cerebral Deoxygenated Blood Volume and Oxygen Extraction Fraction: Default State. *Magn Reson Med* 2007;57:115–26

- [16] Christen T, Lemasson B, Pannetier N, Farion R, Segebarth C, Rémy C, Barbier EL. Evaluation of a quantitative blood oxygenation level-dependent (qBOLD) approach to map local blood oxygen saturation. *NMR biomed* 2011;24:393-403
- [17] Christen T, Lemasson B, Pannetier N, Farion R, Segebarth C, Rémy C, Barbier EL. Quantitative MR estimates of blood oxygenation based on T2*: a numerical study of the impact of model assumptions. *Magn Reson Med* 2012;67:1458-68
- [18] Christen T, Lemasson B, Pannetier N, Farion R, Remy C, Zaharchuk G, Barbier EL. Is T2* enough to assess oxygenation ? Quantitative blood oxygen level-dependent analysis in brain tumor. *Radiology* 2012;262:495-502.
- [19] Moisan A, Bouzat P, Detante O, Remy C, Barbier E. Measure of the local oxygen saturation in ischemic stroke using a quantitative BOLD approach. *Proc. ISMRM 2011, Montreal*, 2139
- [20] Evaluation of a multiparametric qBOLD approach to map tissular oxygen saturation in acute stroke patients. **En cours de redaction.**
- [21] Inzitari, D., Pracucci, G., Poggesi, A., Carlucci, G., Barkhof, F., Chabriat, H., Erkinjuntti, T., Fazekas, F., Ferro, J., Hennerici, M., Langhorne, P., O'Brien, J., Schletens, P., Visser, M., Wahlund, L., Waldemar, G., Wallin, A., Pantoni, L., Group, L.S., 2009. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* 339, b2477.
- [22] Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part i: Mathematical approach and statistical analysis. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1996;36:715-725
- [23] Wu O, Ostergaard L, Weisskoff RM, Benner T, Rosen BR, Sorensen AG. Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in mr perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;50:164-174
- [24] Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *Journal of applied physiology*. 1954;6:731-744
- [25] Stewart GN. Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it: Parts i.-iii. *The Journal of physiology*. 1893;15:1-89
- [26] An H, Lin W, Celik A, Lee YZ. Quantitative measurements of cerebral metabolic rate of oxygen utilization using mri: A volunteer study. *NMR in biomedicine*. 2001;14:441-447
- [27] West J. Pulmonary physiology and pathophysiology: An integrated, case-based approach. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- [28] Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, Gibbs JM, Wise RJ, Hatazawa J, Herold S. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 1990;113:27-47
- [29] Seiler A, Jurcoane A, Magerkurth J, Wagner M, Hattingen E, Deichmann R, Neumann-Haefelin T, Singer OC. T2' imaging within perfusion-restricted tissue in high-grade occlusive carotid disease. *Stroke* 2012;43:1831-6
- [30] Xie S, Hui LH, Xiao JX, Zhang XD, Peng Q. Detecting misery perfusion in unilateral stenotic occlusive disease of the internal carotid artery or middle cerebral artery by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1504-9

- [31] Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO, Spitzagel EL, Powers WJ. The importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1998;280:1055-60
- [32] Hokari M, Kuroda S, Shiga T, Nakayama N, Tamaki N, Iwasaki Y. Combination of a mean transit time measurement with an acetazolamide test increases predictive power to identify elevated oxygen extraction fraction in occlusive carotid artery diseases. *J Nucl Med* 2008;49:1922-7
- [33] Cantin S, Villien M, Moreaud O, Tropres I, Keignart S, Chipon E, LeBas JF, Warnking J, Krainik A. Impaired cerebral vasoreactivity to CO₂ in Alzheimer's disease using BOLD fMRI. *Neurimage* 2011;58:579-587
- [34] Fukuyama H, Ogawa M, Yamauchi H, Yamaquishi S, Kimura J, Yonekura Y, Konishi J. Altered cerebral energy metabolism in Alzheimer's disease: a pet study. *J Nucl Med* 1994;35:1-6
- [35] Ishii K, Sasaki M, Kitagaki H, Sakamoto S, Yamaji S, Maeda K. Regional difference in cerebral blood flow and oxidative metabolism in human cortex. *J Nucl Med* 1996;37:1086-8
- [36] Xie S, Hui LH, Xiao JX, Zhang XD, Peng Q. Detecting misery perfusion in unilateral stenotic occlusive disease of the internal carotid artery or middle cerebral artery by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1504-9
- [37] Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 1999;53:251-59
- [38] Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it ? *Stroke* 2001;32:2110-2116
- [39] Ogasawara K, Ogawa A, Yoshimoto T. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon -133 single photon emission computed tomography study. *Stroke* 2002;33:1857-1862
- [40] Kuroda S, Shiga T, Ishikawa T, Houkin K, Narita T, Katoh C, Tamaki N, Iwasaki Y. Reduced blood flow and preserved vasoreactivity characterize oxygen hypometabolism due to incomplete infarction in occlusive carotid artery diseases. *J Nucl Med* 2004;45:943-9
- [41] Tanaka M, Shimosegawa E, Kajimoto K . Chronic middle cerebral artery occlusion : a hemodynamic and metabolic study with positron-emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1841-46
- [42] Cohen ER, Ugurbil K, Kim SG. Effect of basal conditions on the magnitude and dynamics of the blood oxygenation level-dependent fMRI response. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1042—53.
- [44] Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Ueno M, Nishizawa S, Konishi J, Shio H. Significance of increased oxygen extraction fraction in five-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases. *J Nucl Med* 1999;40:1992-8

Figure captions

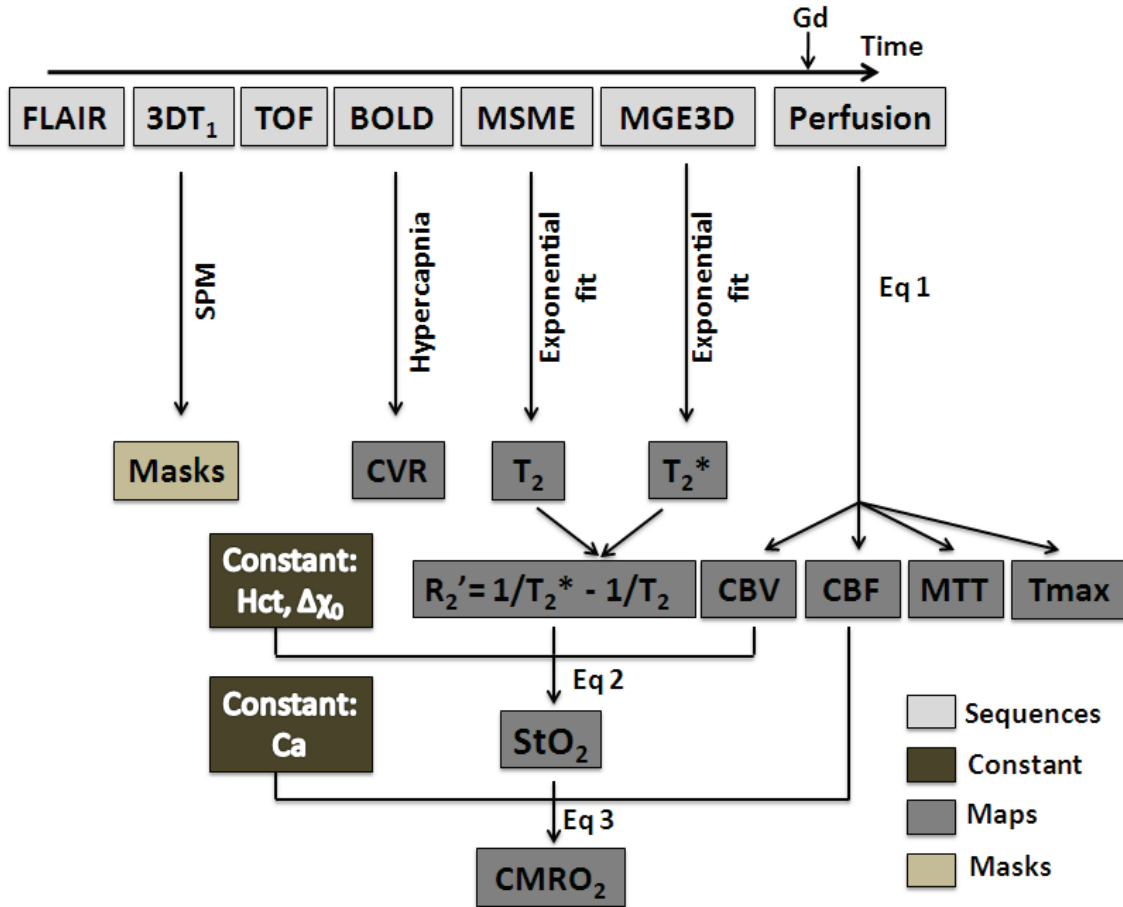


Figure 1. Diagram of the acquisition and processing schemes to obtain CVR, perfusion and oxygenation maps. *FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery ; TOF: Time Of Flight ;BOLD: Blood Oxygen level Dependant ; MSME: multi spin-echo ; MGE3D: 3D Multi Gradient Echo ; SPM: Statistical Parametric Mapping ; CVR: Cerebral Vasoreactivity ; CBV: Cerebral Blood Volume ; CBF: Cerebral Blood Flow ; MTT: Mean Transit Time ; Tmax: Time-to-maximum ; StO₂:tissular oxygen saturation ; CMRO₂: Cerebral Metabolic Rate of Oxygen ; Gd: Gadolinium-DOTA ; Hct: haematocrit ; Δχ: change in magnetic susceptibility between oxy and deoxyhemoglobin ; Ca: arterial oxygen content.*

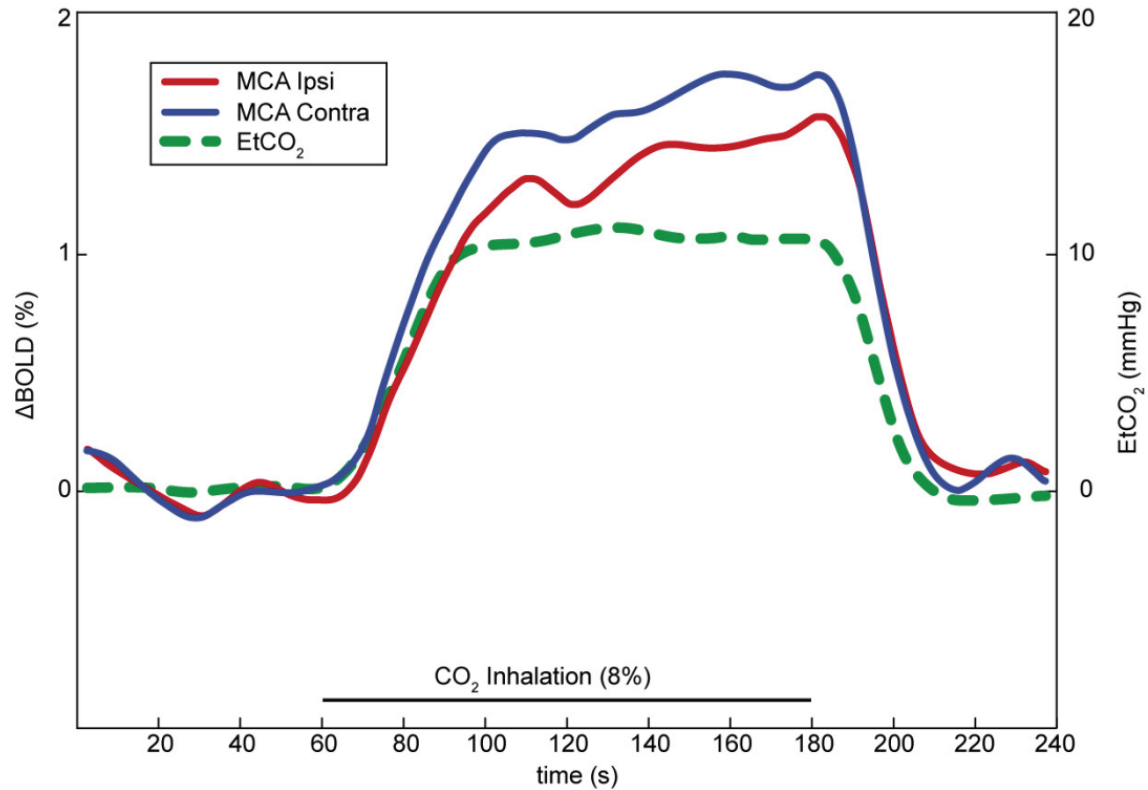


Figure 2. Regressor used for fMRI analyses based on mean EtCO₂ variation time courses during hypercapnia (green line). Percentage of BOLD signal averaged over three blocks. Amplitudes of both MCA territories were represented (red and blue lines). The amplitude decreased in the ipsilateral MCA territory relative to the contralateral MCA territory.

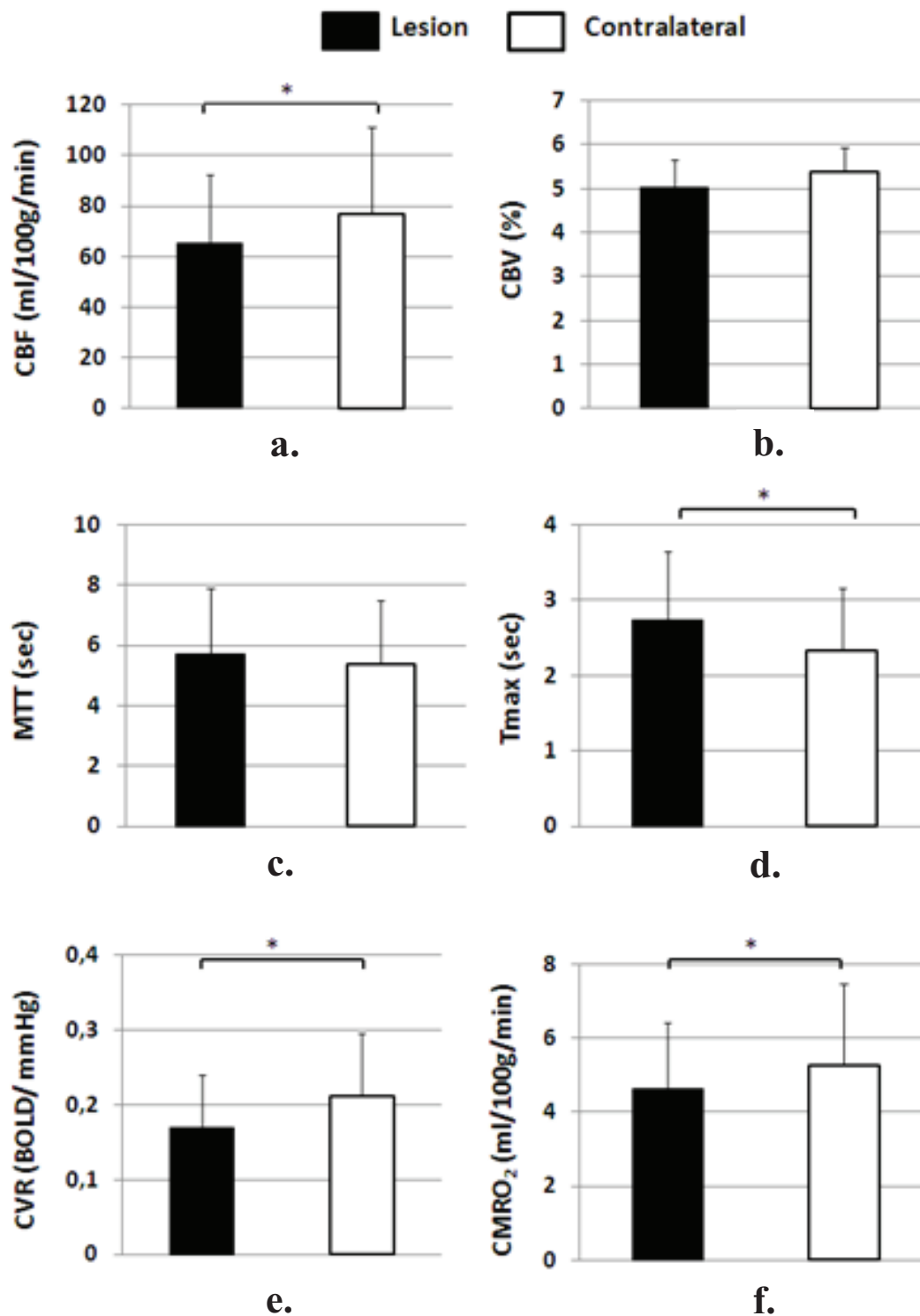


Figure 3. Estimates of CBF (a), CBV (b), MTT (c), Tmax (d) CVR (e) and CMRO₂ (f) obtained from the ipsilateral and the contralateral MCA territories and averaged across patients (n=12) (mean±SD).

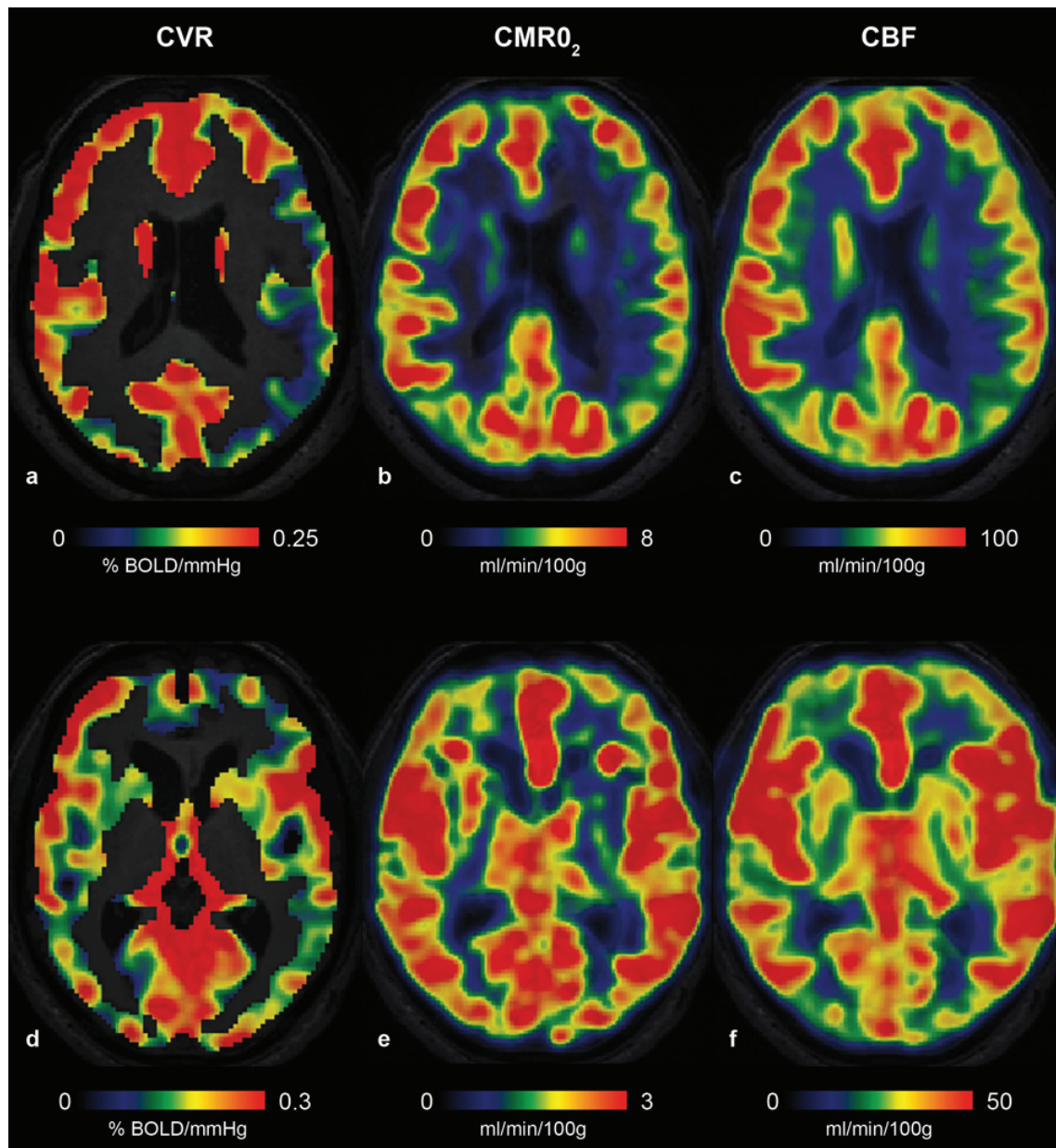


Figure 4. Illustrative individual maps, representing BOLD response to hypercapnia showed an alteration of the CVR which was accompanied by both decreased CMRO₂ and CBF (a-c).

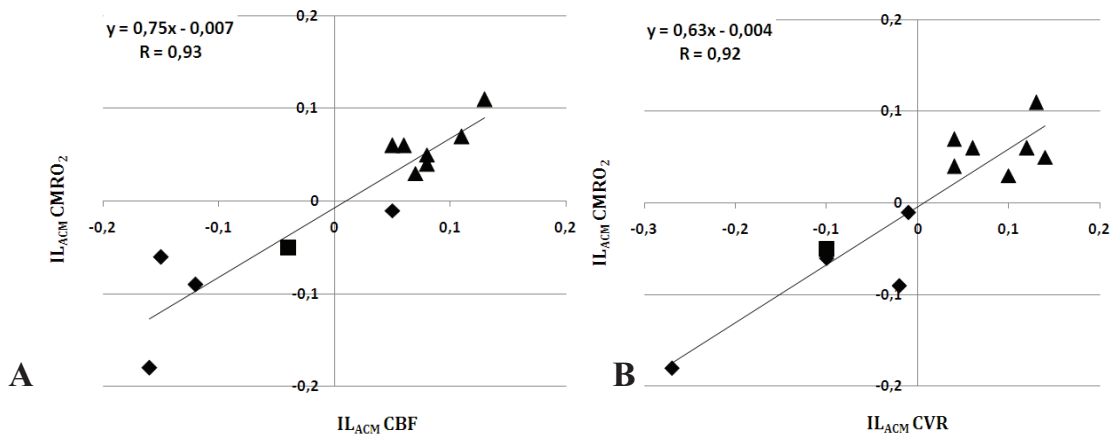


Figure 5. $LI_{MCA_CMRO_2}$ versus LI_{MCA_CBF} (a) and $LI_{MCA_CMRO_2}$ versus LI_{MCA_CVR} (b) (n=11).

Patient Nr	SIAS location	Age (yo)	sex	Symptoms	Smoking	Hypertension	Dyslipidemia	Diabetes
1 roua150312	Right ICA	75	F	Monoparesia of the left superior limb	N	Y	Y	N
2 cahp140313	Right ICA	66	M	Transient Left hemiparesia	Y	N	N	N
3 micb271212	Right ICA	75	M	Transient Monoparesia of the left superior limb	Y	N	Y	N
4 bade210213	Left ICA	81	M	None	N	Y	Y	N
5 lemb020513	Left ICA	59	M	Recurrent transient monoparesia of the left superior limb	Y	N	Y	N
6 norr070213	Right & left MCA	67	M	Transient dizziness	N	Y	Y	N
7 aitm280313	Right MCA	65	M	Left transient hemiparesia	N	Y	N	Y
8 sedg140213	Right MCA	85	F	Transient left hemiparesia	N	Y	Y	N
9 coud130912	Right MCA	59	M	Recurrent transient monoparesia of the left superior limb	N	N	N	N
10 Boca010813	Right MCA	53	M	Transient hemianopsia	N	N	N	N
11 morp240113	Left MCA	62	M	Transient aphasia	Y	Y	Y	N
12 barj170113	Left MCA	28	M	Recurrent transient right hemiparesia	Y	N	Y	N

Table 1 : Patient characteristics

Abbreviations : ICA = internal carotid artery; MCA = middle cerebral artery; yo= years old; Y=yes; N=no

9.4 Discussion complémentaire et conclusion

Nous avons montré dans cette étude qu'une diminution de la réserve vasculaire était associée à une diminution de la consommation en oxygène dans la SG chez des patients porteurs de SAIS.

En effet, nos cartographies mettent en évidence une correspondance entre l'altération de CVR et de CMRO₂. Toutefois, aucune corrélation de valeurs moyennes mesurées dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne n'a pu être validée d'un point de vue statistique. Les corrélations mises en évidence dans ce travail l'ont été au travers d'un index de latéralité. Se pose donc la question de la quantification de la VRC et des paramètres d'oxygénation via la méthode mqBOLD. Les valeurs moyennes observées de CMRO₂ semblent un peu plus élevées que celles décrites en TEP dans la littérature. La StO₂ mesurée avec notre méthode comprend une composante artériolaire (21%) (van Zijl et al., 1998) qui pourrait entraîner une surestimation d'OEF et donc expliquer cette différence. Dans ce travail, nous avons utilisé un taux d'hématocrite moyen de 42% pour calculer les cartographies d'oxygénation. Un taux d'hématocrite individualisé nous aurait permis de s'affranchir de ce biais méthodologique. En ce qui concerne le calcul de la vasoréactivité cérébrale, l'EtCO₂ moyen obtenu à partir de notre groupe de patients a été utilisé en tant que régresseur physiologique dans le calcul des cartographies. La réponse BOLD à un stimulus hypercapnique varie d'un sujet à l'autre indépendamment de la présence ou non d'une pathologie cérébrale. L'utilisation d'un régresseur moyen peut donc être discutable ; mais la qualité des enregistrements physiologiques n'aurait permis l'utilisation de régresseur individuel chez sept patients seulement.

Il a déjà été démontré que des modifications de la vasoréactivité cérébrale étaient accompagnées de modifications de la perfusion cérébrale basale. Dans cette étude, nous avons également observé que l'altération de la vasoréactivité s'accompagnait de modifications du métabolisme.

L'altération de la consommation en oxygène suggère la présence d'une ischémie subaiguë expliquée par une diminution de la perfusion cérébrale et une altération de la vasoréactivité cérébrale. Dans la littérature, chez une population de patients présentant une SAIS, il a été observé qu'une altération de CVR était associée à une augmentation de l'ADC dans la SB, définie comme cliniquement normale en imagerie. En effet, l'altération de l'ADC laisse à

penser qu'une atteinte hémodynamique sous-jacente est présente dans la SB (Conklin et al., 2011).

Enfin, les cartographies de la réserve vasculaire et de la consommation en oxygène pourraient être utilisées en clinique pour 1°) aider le clinicien dans le processus de sélection des patients pour lesquels une intervention chirurgicale est préférable et pour 2°) évaluer le choix thérapeutique effectué pour prévenir la survenue d'une ischémie cérébrale.

Chapitre 10

L'oxygénation dans les tumeurs cérébrales

10.1 Contexte de l'étude

Ce chapitre présente les résultats obtenus sur un groupe de 16 patients atteints de tumeur cérébrale de haut grade et de bas grade.

A ce jour, l'étude du métabolisme tumoral en clinique repose essentiellement sur l'imagerie TEP via notamment la mesure du métabolisme du glucose et du débit sanguin cérébral par l'utilisation du ^{18}F FDG (Reivich et al., 1979 ; Fowler et al., 1986) et de l'oxygène ^{15}O (Ter-Pogossian et al., 1969 ; Ter-Pogossian et al., 1985). Bien que le métabolisme du glucose dans les gliomes humains ait été utilisé pour la gradation tumorale (Di Chiro et al., 1984 ; Alavi et al., 1988), et pour distinguer la récurrence tumorale de la nécrose post-thérapeutique (Patronas et al., 1982 ; Doyle et al., 1987), des questions restent à éclaircir entre le niveau de captation du FDG et le grade tumoral. En complément de l'étude du métabolisme du glucose, l'oxygène marqué $^{15}\text{O}_2$ a été utilisé pour établir une corrélation entre l'apport en oxygène et la demande tumorale (Jacobson et al., 1988). L'hypoxie tumorale peut être corrélée avec la propagation métastatique (Sundfor et al., 1998), la récurrence tumorale (Hockel et al., 1998), la résistance au traitement de chimio et radiothérapie (Sanna et al., 1994 ; Gatenby et al., 1988 ; Rice et al., 1986 ; Wilson et al., 1989). L'évaluation de l'hypoxie tissulaire par IRM dans l'étude des tumeurs cérébrales représente donc une perspective de recherche tout à fait intéressante. L'objectif de cette partie est donc d'étudier l'oxygénation tumorale par IRM avec notre approche mqBOLD.

Ce chapitre présentera les résultats préliminaires obtenus. Les auteurs de ce travail sont: Julien Bouvier, Nicolas Coquery, Thomas Perret, David Chechin, Irène Troprès, Alexandre Krainik, Sylvie Grand, Emmanuel Barbier.

10.2 Protocole

L'examen IRM a été réalisé sur un imageur 3T TX Achieva (Philips Healthcare®). Le protocole d'oxygénation décrit et utilisé dans les chapitres précédents a été précédé par une séquence anatomique 3DT₁ et une séquence FLAIR et suivi par l'acquisition d'une séquence en 3DT₁ après injection de gadolinium. Les paramètres des séquences utilisées sont disponibles en annexe 2.

Afin de s'affranchir de l'apparition de valeurs non physiologiques (présentes dans les zones de nécrose), les cartographies ont été lissées spatialement avec un filtre Gaussien (3mm).

Deux types d'analyse ont été conduits sur ces données : une analyse par région d'intérêt (délinées manuellement) et une analyse par clusters (détermination automatique).

Pour la première analyse, trois ROIs ont été dessinées pour chacun des sujets par un neuroradiologue (Dr Sylvie Grand). Une ROI sur l'imagerie FLAIR nous a permis d'identifier l'œdème. Sur l'acquisition post gadolinium, la délinéation de la prise de contraste (hypersignal T₁) a permis d'identifier la tumeur et l'hyposignal T₁ a permis d'identifier la nécrose tumorale, particulièrement présente sur les tumeurs de haut grade.

Pour chacun des paramètres, des valeurs moyennes dans le territoire ipsilatéral (ROI_{FLAIR}, ROI_{Tumeur}, ROI_{Necrose}) et controlatéral (ROI_{Contro}) ont été calculées. Deux ROIs supplémentaires ont également été tracées pour les patients porteurs d'une tumeur de bas grade: une au pourtour de la lésion lorsqu'une hypersaturation en oxygène était observée et l'autre au niveau de l'hémisphère controlatérale (miroir de la première).

Pour la seconde analyse, une détermination de clusters de pixels a été réalisée à partir des paramètres T₂, T₂*, CBV, CBF, StO₂, CMRO₂. La méthode de clustering utilisée, est basée sur un mélange de modèles gaussien (Fraley et al., 2002) et est implémentée dans le package mclust du logiciel de statistique R. Mclust permet de regrouper les pixels en clusters, en fonction des paramètres qui les caractérisent (T₂, T₂*...), par maximum de vraisemblance. Cette approche n'est pas supervisée (pas d'apprentissage) et utilise un modèle gaussien pour décrire les données. Le nombre de clusters est déterminé à partir de la courbe de critère d'information bayésien (Bayesian information criteria, BIC) (Fraley et al., 2002).

Une analyse sur tous les pixels de la coupe médiane de toutes les tumeurs (les tumeurs de haut grade et de bas grade), nous a permis d'évaluer les capacités de cette méthode statistique à isoler la tumeur du tissu sain. Dans un second temps, une analyse sur les seuls pixels de la lésion a été conduite afin de focaliser l'analyse sur la séparation des différents compartiments tissulaires dans la tumeur (œdème, tumeur, nécrose).

10.3 Résultats

L'analyse a porté sur un groupe de seize patients (11 hommes, 5 femmes) présentant une tumeur cérébrale de haute grade de type glioblastome (n=8) et de bas grade (n=8) répartis comme suit :

Gliomatose (n=2), oligodendrogliome (n=2), oligoastrocytome (n=3), gangliogliome (n=1). Les informations cliniques des patients sont résumées dans le tableau 1. Les taux d'hématocrite observés sont compris entre 37% et 48%.

ID	Sex (M/F)	Type	ROI _{FLAIR} (mm ²)	ROI _{Tumeur} (mm ²)	ROI _{Nécrose} (mm ²)	StO ₂ Contro (%)	Hct (%)
1	M	GBM	1344	664	1636	40,8	0,41
2	F	Gliomatose	1876	/	/	43	0,39
3	M	GBM	1816	548	320	33,2	0,4
4	M	GBM	1780	2176	1164	35,3	0,42
5	M	OA II	2540	2508	/	45,2	/
6	M	GBM	1784	1668	1164	38,9	0,45
7	F	OA II	3920	/	/	38	0,39
8	M	GBM	896	1268	1208	34,7	0,44
9	M	GBM	144	1440	888	38,6	0,48
10	M	OD II	1044	/	/	33	0,43
11	M	Gangliogliome	944	/	/	32	0,44
12	F	OD II	1668	/	/	47,7	0,37
13	F	Gliomatose	824	/	/	39,4	0,38
14	M	GBM	620	1060	1952	46,6	0,46
15	M	Astro II	1472	408	/	33,6	0,44
16	F	GBM	1364	952	466	38,9	0,4

Tableau 10.1 Informations cliniques des patients inclus dans l'étude

Cartes paramétriques

La figure 10.1 illustre les différentes cartographies obtenues pour deux patients présentant une tumeur de haut grade de type glioblastome (A) et une tumeur de bas grade de type oligodendrogliome (B).

Sur la tumeur de haut grade (A), 4 ROIs ont été délinées : la nécrose (ROI_{Nécrose} - orange), la tumeur (ROI_{Tumeur} - jaune), l'œdème (ROI_{FLAIR} - rouge) qui composent la lésion et la région

controlatérale (ROI_{Contro} - vert) à la lésion (a). La ROI_{Tumeurs} , définie par la zone de prise de contraste, représente le foyer tumoral (b). La zone de nécrose, liquidienne, est mise en évidence par un hypersignal T_2 , et l'œdème péri-tumoral par un hypersignal T_2 modéré (c). L'hypersignal T_2^* correspond à la présence de liquide et/ou d'œdème. La lésion apparaît globalement hypoperfusée (e), hypovascularisée (f), hypo-oxygénée (i) et par conséquent hypo métabolique (j) dans la zone de nécrose. Un retard de perfusion est observé (g-h). A noter que la carte Tmax permet de différencier le retard de perfusion présent à la fois dans la $ROI_{\text{Nécrose}}$ et dans la ROI_{FLAIR} contrairement à la cartographie de MTT qui ne permet pas de faire cette distinction.

Sur la tumeur de bas grade (B), seulement deux ROIs (et non trois) ont été tracées pour ce sujet : l'œdème (ROI_{FLAIR} - orange) et la région controlatérale (ROI_{Contro} - vert) (a). L'absence de prise de contraste n'a pas permis de tracer la ROI_{Tumeur} (b). L'œdème est visualisé sur la cartographie T_2 par un hypersignal modéré (c). Une augmentation de la perfusion cérébrale (e) est observée dans cette région qui présente également une augmentation de la StO_2 (i) et une $CMRO_2$ (j) normale par rapport à la région controlatérale. Par ailleurs, l'hypersignal en T_2^* (d) semble corrélé à l'hypersaturation en oxygène visible sur la carte de StO_2 . La lésion délinée sur la ROI_{FLAIR} ne semble pas avoir de retard de perfusion (g-h).

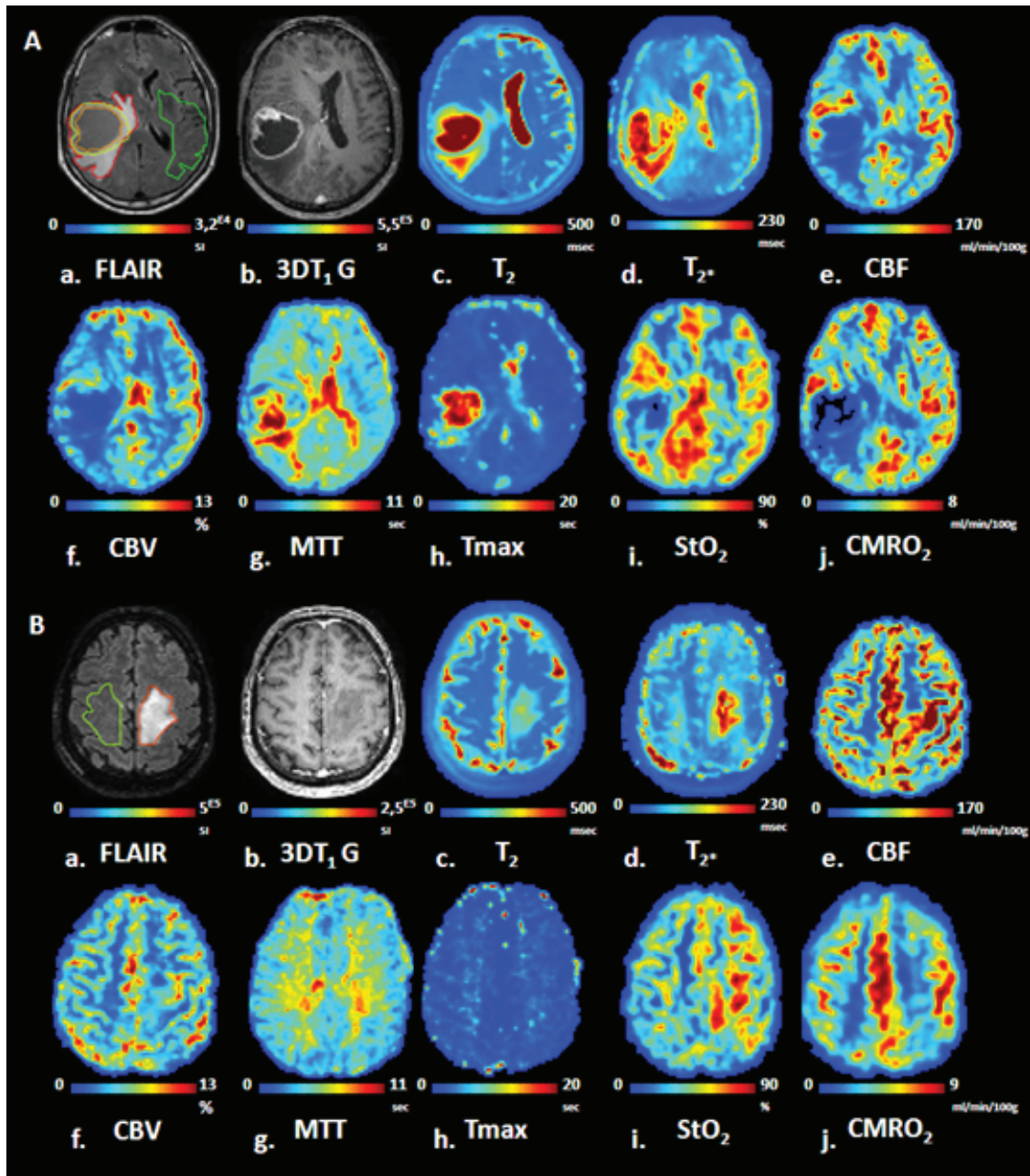


Figure 10.1 Acquisitions en pondération FLAIR (a), 3DT₁ (b) avec injection de gadolinium et cartographies T₂ (c), T₂^{*} (d), CBF (e), CBV (f), MTT (g), Tmax (h), StO₂ (i), CMRO₂ (j) obtenues sur (A) un patient présentant une tumeur de haut grade (Glioblastome) et (B) un patient présentant une tumeur de bas grade (Oligodendrogliome).

Hct versus StO₂

Aucune corrélation n'a pu être observée entre le taux d'hématocrite et la StO₂ mesurée dans l'hémisphère controlatéral à la lésion pour les tumeurs de haut grade (n=8) ($R^2=0,16$) (Figure 10.2) ou pour l'ensemble des tumeurs (n=15) ($R^2=0,06$).

En revanche, une corrélation négative est observée entre la StO₂ et le taux d'hématocrite ($R^2=0,81$) pour les patients présentant une tumeur de bas grade (n=7).

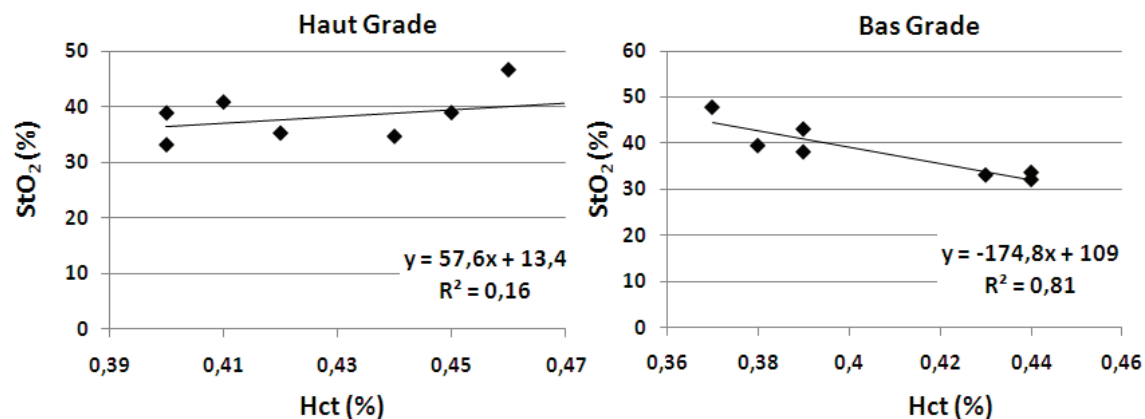


Figure 10.2 StO₂ mesurées dans la ROI controlatérale versus le taux d'hématocrite des patients porteurs d'une tumeur de haut grade (n=8) (gauche) et de bas grade (n=7) (droite).

Valeurs moyennes par ROIs

Tumeur de haut grade

Dans l'hémisphère controlatéral à la lésion (ROI_{Control}), les valeurs de CBV, CBF, Tmax, StO₂ et CMRO₂ étaient respectivement de $4,9 \pm 0,7\%$, $80 \pm 11 \text{ ml/100g/min}$, $2,6 \pm 0,8 \text{ sec}$, $38,4 \pm 4,2\%$ et $5,1 \pm 1,1 \text{ ml/100g/min}$ (Figure 10.3).

Au niveau de l'œdème péri-lésionnel, ces paramètres prenaient pour valeurs CBV : $3,4 \pm 1,6\%$, CBF : $43 \pm 16,2 \text{ ml/100g/min}$, Tmax : $3,9 \pm 0,6 \text{ sec}$, StO₂ : $43,4 \pm 11,1\%$ et CMRO₂ : $2,4 \pm 0,7 \text{ ml/100g/min}$.

Dans la prise de contraste (ROI_{Tumeur}), nous avons observé les valeurs significativement les plus élevées de CBV : $6,7 \pm 2,4\%$, CBF : $91,5 \pm 35,3 \text{ ml/100g/min}$ et de StO₂ : $55,1 \pm 10,9\%$ par rapport aux autres régions d'intérêt délimitant la lésion ($p < 0,01$).

Comme attendu, dans la ROI_{Nécrose}, une diminution des paramètres de perfusion (CBV : $2,7 \pm 1,5\%$, CBF : $29,9 \pm 17,6 \text{ ml/100g/min}$) et d'oxygénation (StO₂ : $26 \pm 8,6\%$, CMRO₂ : $1,3 \pm 0,8 \text{ ml/100g/min}$) a été observée.

Quels que soient les paramètres observés, un grand nombre de différences significatives (* $p<0,05$) voire très significatives (* $p<0,01$) a été observé. Comparée au tissu controlatéral considéré comme « sain », la ROI_{Tumeur} apparaissait en légère hyperperfusion (non significatif) et hypersaturée en oxygène ($p<0,01$). En ce qui concerne la région œdémateuse (ROI_{FLAIR}), celle-ci apparaissait hypoperfusée ($p<0,01$) par rapport au tissu controlatéral. Par ailleurs, la région œdémateuse présentait une StO_2 équivalente et une diminution significative de $CMRO_2$ réduite ($p<0,01$) par rapport à la ROI_{Contro} .

Tumeur de bas grade

Dans l'hémisphère controlatéral à la lésion (ROI_{Contro}), les valeurs de CBV, CBF, Tmax, StO_2 et $CMRO_2$ étaient respectivement de $4,2\pm1,1\%$, $69,56\pm32,4\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$, $2,8\pm1,3$ sec, $39\pm5,9\%$ et $5,5\pm4,1\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$.

Dans la lésion (ROI_{FLAIR}), ces paramètres prenaient pour valeurs CBV : $3,9\pm1\%$, CBF : $63,2\pm28,7\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$, Tmax : $2,9\pm1,3$ sec, StO_2 : $53,1\pm7,3\%$ et $CMRO_2$: $3,4\pm1,2\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$.

Les valeurs des différents paramètres dans la prise de contraste ne seront pas détaillées car la ROI_{Tumeur} n'a seulement été délinée que sur 2 patients porteurs d'une tumeur de bas grade.

La StO_2 , était plus élevée dans la ROI_{FLAIR} que dans la ROI_{Contro} ($p<0,02$).

Comparaison haut grade / bas grade

$ROI_{Contro} - ROI_{FLAIR}$

Quels que soient les régions d'intérêts considérés et le paramètre considéré, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les patients présentant une tumeur de haut grade ou de bas grade.

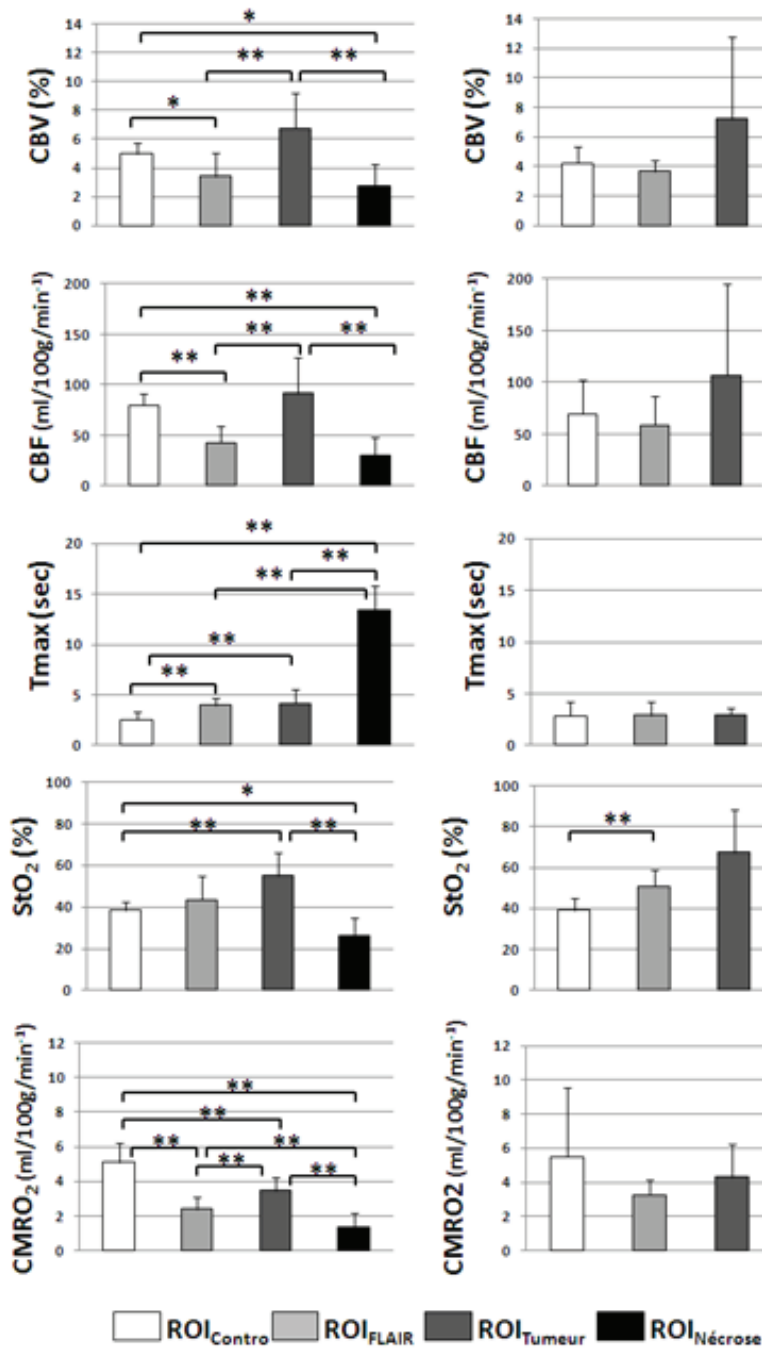


Figure 10.3 Valeurs moyennes de CBV (a), CBF (b), Tmax (c), StO₂ (d) et CMRO₂ (e) obtenues pour les tumeurs de haut grade (n=8) (gauche) et les tumeurs de bas grade (n=8) (droite). *p<0,05 **p<0,01

Tumeur de bas grade et oxygénation péri-lésionnelle

Nous avons observé sur six des huit patients porteurs d'une tumeur de bas grade une région hypersaturée en oxygène au pourtour de la lésion (Figure 10.4). Les ROIs bleues sur la figure

10.4 contournent les régions pour lesquelles une augmentation de StO_2 est visuellement observée. En blanc sont dessinées les ROIs controlatérales pour chacun des sujets.

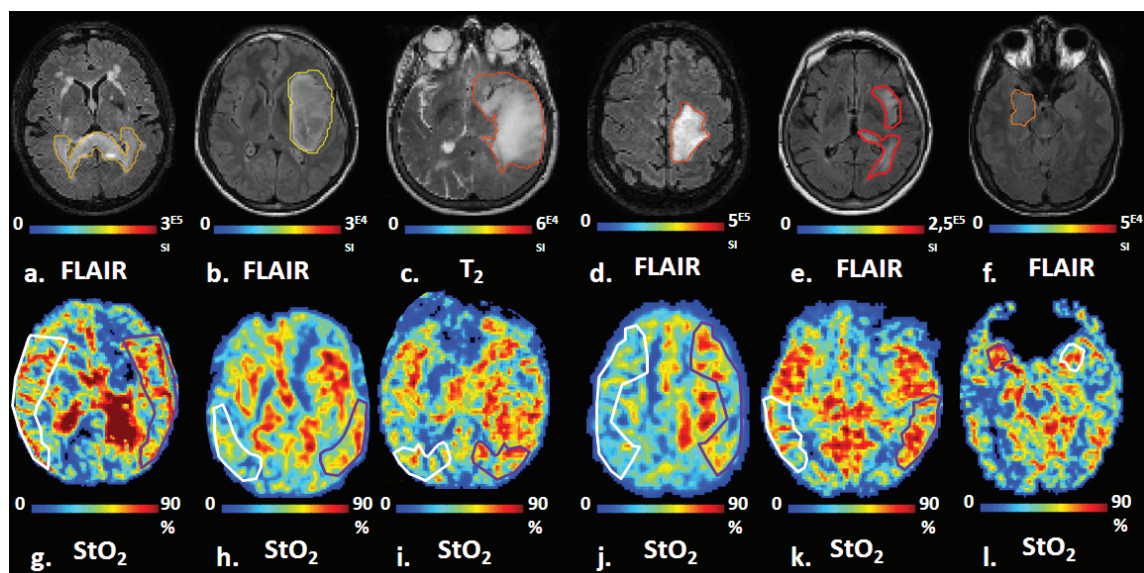


Figure 10.4 Acquisition en pondération FLAIR (a,b,d,e,f) ou T_2 (c) et cartographie StO_2 (g-l) correspondantes pour 6 patients présentant une tumeur de bas grade. Pour chacun des sujets la lésion est dessinée sur l'imagerie anatomique (FLAIR ou T_2). La couleur des ROIs n'a pas de signification particulière. Sur les cartographies de StO_2 ont été dessinées les ROIs péri-lésionnelles (bleu) et les ROIs controlatérales (blanc).

Dans la région d'intérêt péri-lésionnelle, les valeurs moyennes de CBV et de CBF étaient de $5.5 \pm 0.9\%$ et 88.8 ± 25.8 ml/100g/min. Dans le territoire controlatéral, ces paramètres étaient respectivement de $4.9 \pm 0.6\%$ et de 80.7 ± 28.2 ml/100g/min. Pour le CBV et le CBF, le test apparié de Student n'a pas montré de différences significatives entre les régions ipsi et controlatérale (Figure 10.5).

En ce qui concerne les paramètres d'oxygénation, les valeurs moyennes de StO_2 mesurées du côté controlatéral à la lésion ($39.9 \pm 4.8\%$) étaient significativement plus faibles que celles observées au pourtour de la lésion ($53.8 \pm 7.2\%$) ($p < 0.001$) (Figure 10.5). Pour les valeurs moyennes de CMRO_2 , aucune différence significative n'a été observée entre la région péri-lésionnelle (5.7 ± 3 ml/100g/min) et la région controlatérale (6.5 ± 3.7 ml/100g/min).

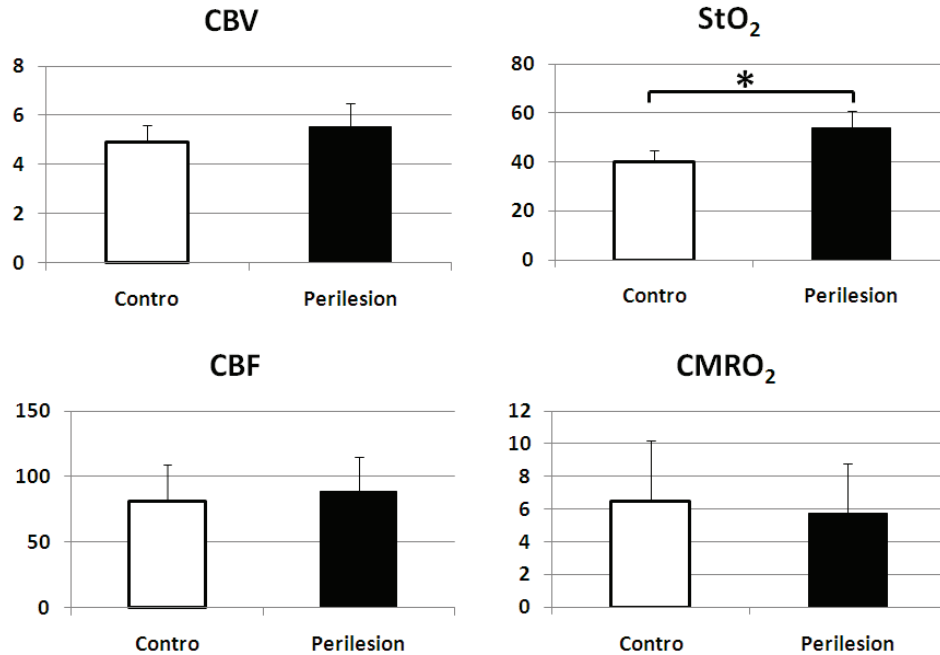


Figure 10.5 Valeurs moyennes de CBV (a), StO₂ (b), CBF (c), CMRO₂ (d) obtenues sur 6 des 8 patients présentant une tumeur de bas grade à deux endroits : en périphérie de la lésion (Perilesion) et dans la région controlatérale (Contro). *: p<0.001

Analyse par clusters

Une analyse en clusters a été réalisée pour mettre en évidence les groupes de voxels ayant des propriétés microvasculaires et tissulaires similaires. Pour déterminer le nombre de clusters permettant de prendre en compte au mieux la variabilité des paramètres IRM, la courbe de critère d'information bayésien (BIC) a été utilisée (Figure 10.6). Elle décrit le gain d'explication de la variabilité lorsqu'on augmente le nombre de clusters. Un nombre optimal de clusters peut être déterminé lorsque cette courbe atteint une progression asymptotique.

Dans un premier temps, le « clustering » a été réalisé sur l'ensemble des pixels de la coupe centrale (analyse coupe entière) afin de mettre en évidence le corps lésionnel. Les « clusterings » sur les patients portant des tumeurs de haut grade et de bas grade ont été réalisés indépendamment. La BIC sur les tumeurs de bas grade montre une progression asymptotique à partir de 6 clusters (Figure 10.6, A) alors que la BIC pour les tumeurs de haut grade présente un premier palier pour 3 clusters et un second pour 12 clusters (Figure 10.6, B). L'hétérogénéité intratumorale pour ce grade peut être considérée responsable de l'augmentation du nombre de clusters nécessaire pour décrire les données.

Dans un second temps, un « clustering » a été conduit sur les voxels présents à l'intérieur des ROIs (FLAIR, tumeur, nécrose et controlatéral) afin de mettre en évidence les différents

compartiments intra-tumoraux. Pour visualiser les différences et similarités entre les deux types de tumeurs, le « clustering » a été réalisé sur l'ensemble des pixels des deux types de tumeur (bas grade et haut grade). La BIC est dans ce cas plus régulière (Figure 10.6, C) et un nombre de 6 clusters est suffisant pour expliquer la variabilité dans les données.

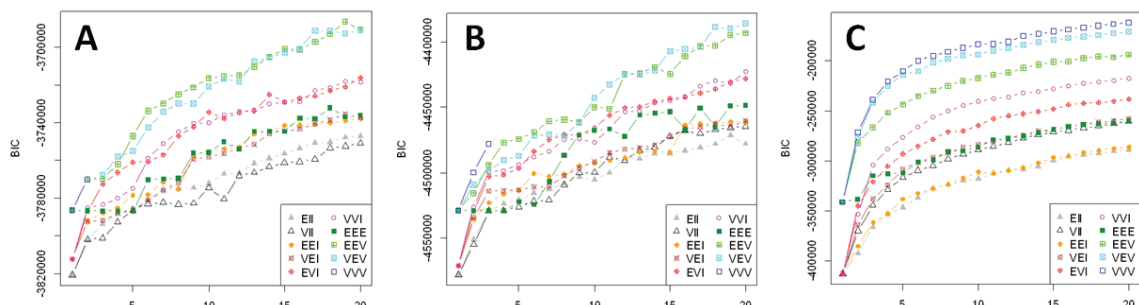


Figure 10.6 Courbe de critère d'information bayésien calculée selon plusieurs modèles statistiques (couleur différentes : EII, VII...) pour les tumeurs de bas grade (A), les tumeurs de haut grade (B) et l'analyse sur régions d'intérêt avec l'ensemble des deux types tumoraux (C). Le nombre de clusters est représenté en abscisse.

Coupe entière

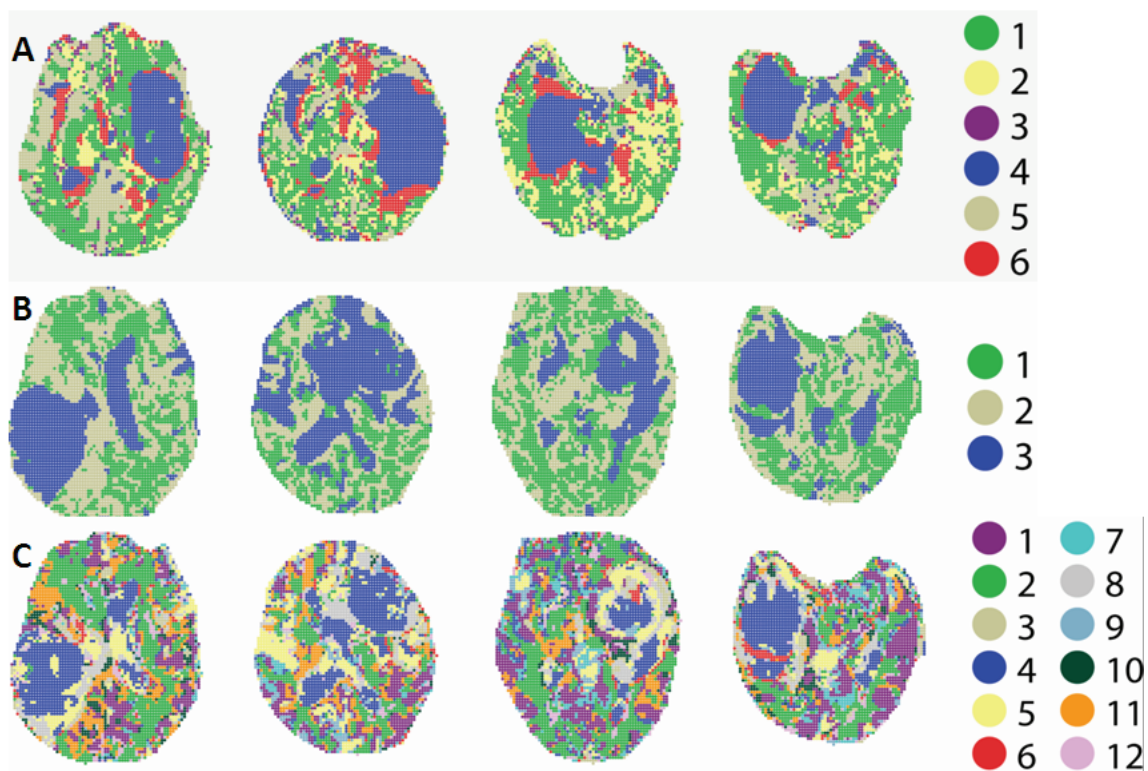


Figure 10.7 Analyse par clusters pour huit patients porteurs d'une tumeur de bas grade (n=4, 6 clusters) (A) ou de haut grade (n=4) (B, 3 clusters et C, 12 clusters). Pour chaque analyse, le codage couleur est indépendant.

L'observation des résultats de l'analyse par clusters sur coupe entière suggère qu'il est possible d'isoler spatialement la lésion tumorale (Figure 10.7). Pour les tumeurs de bas grade, six clusters semblent suffisant pour isoler la lésion (A). Pour chaque sujet, on retrouve dans le cluster numéro quatre (bleu) les pixels appartenant à la lésion. Pour les tumeurs de haut grade, l'analyse avec trois clusters permettent d'isoler les composantes liquidiennes (B). En effet, on retrouve dans un seul cluster (numéro 3 - bleu) le liquide présent dans les ventricules cérébraux et celui présent au niveau de la lésion. Les tumeurs de haut grade de type glioblastome étudiées dans ce travail ont très souvent une partie nécrotique au sein de la lésion. Au cours du temps, du LCR vient combler cet espace. Cependant, pour les tumeurs de haut grade, on constate que ce nombre de clusters n'est pas suffisant pour différencier les ROIs dessinées au sein de la lésion. Lorsqu'on réalise l'analyse avec un nombre de clusters plus important (n=12), il est possible de différencier l'hétérogénéité tumorale qui caractérise ce type de lésion. Toutefois, cela augmente également le nombre de clusters qui caractérisent du tissu sain. Les images deviennent visuellement complexes à analyser.

Région d'intérêt

L'analyse par clusters des voxels contenus dans les trois ROIs qui composent la lésion et dans la ROI_{Contro} a été réalisée sur l'ensemble des voxels contenus dans les deux types de tumeurs. La figure 10.8 représente les valeurs moyennes de chacun des paramètres pour les six clusters considérés. Les « camemberts » nous donnent la répartition des pixels pour chacun des clusters pour les tumeurs de haut grade et de bas grade dans la lésion et dans la région controlatérale.

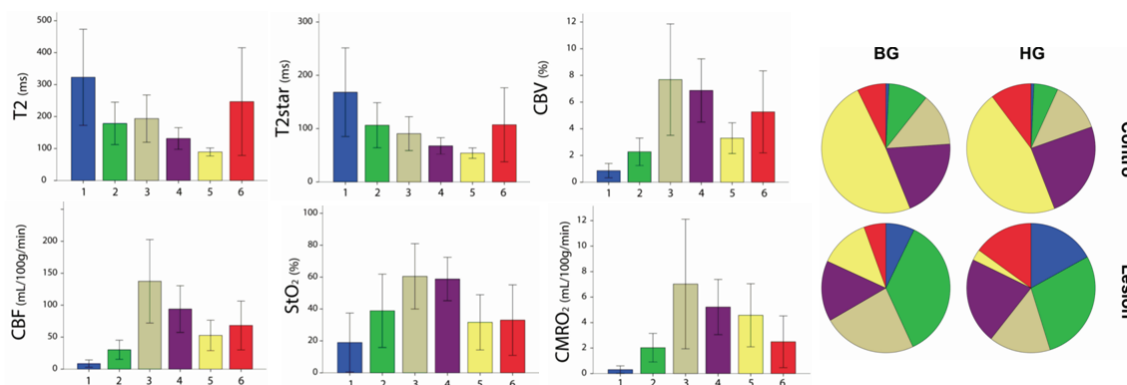


Figure 10.8 Histogrammes : Valeurs moyennes +/- écart-type des paramètres T₂, T₂*, CBV, CBF, StO₂ et CMRO₂ pour chacun des six clusters (numérotés de 1 à 6). Camemberts : distribution des différents clusters à l'intérieur des ROI Contro et Lésion. BG : bas grade, HG : haut grade

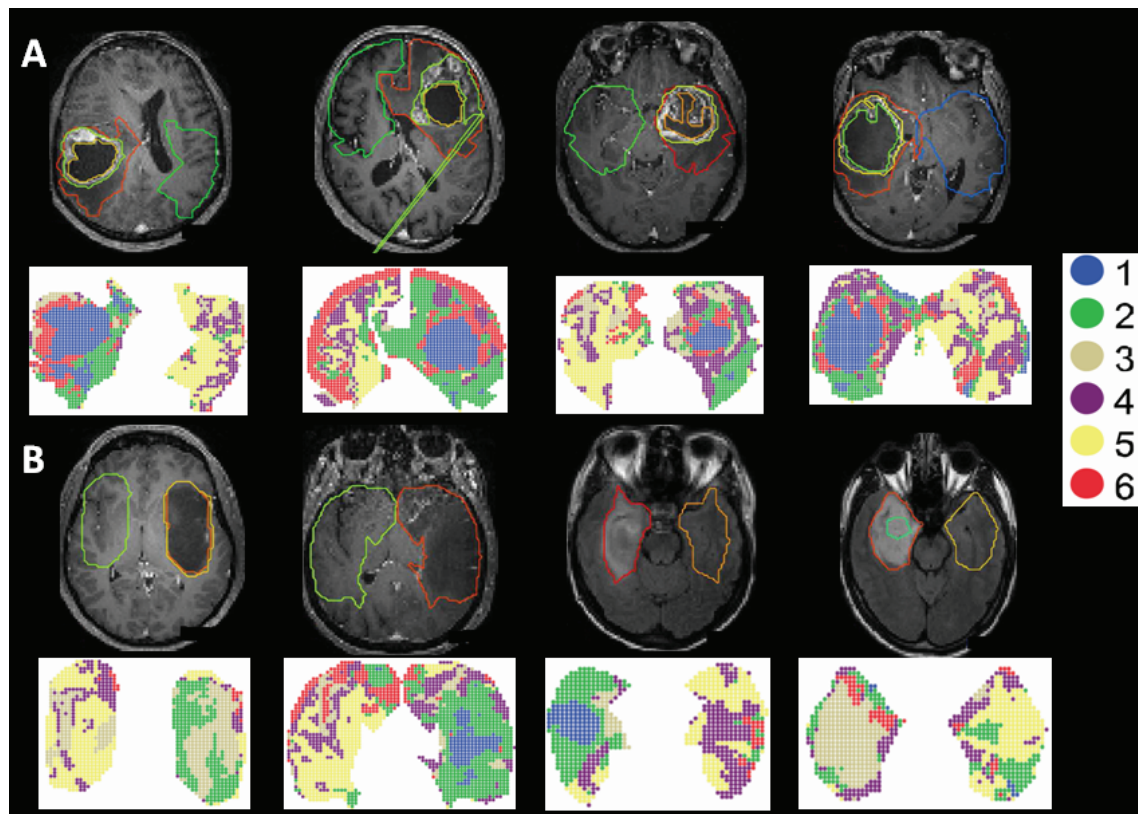


Figure 10.9 Région d'intérêts représentées sur l'image anatomique (FLAIR ou 3DT1) et distribution des 6 clusters à l'intérieur des deux régions d'intérêts Lésion et Contro. pour huit patients porteurs d'une tumeur de haut grade (n=4) (A) ou de bas grade (n=4) (B).

Le cluster 1 (bleu) représente une région d'intérêt hypovascularisée, potentiellement liquidienne (T_2 et T_2^* élevées) avec une StO_2 faible. Il est uniquement présent au niveau de la lésion. On retrouve ce type de cluster sur les tumeurs de haut grade pour lesquels la nécrose est remplacée par du liquide céphalorachidien. En revanche, on retrouve également ce type de cluster pour les tumeurs de bas grade (Figure 10.9 B). Les pixels associés à ce cluster présentent une faible valeur de StO_2 . Sur la figure 10.9B, on visualise ce cluster sur deux des quatre patients. L'analyse par clusters permettrait donc de mettre en évidence au sein de tumeurs de bas grade une région en hypoxie. La présence d'une hypoxie pourrait être un signe d'évolution vers une tumeur de haut grade.

Le cluster 2 (vert) est essentiellement localisé dans la lésion et représente probablement d'après les ROIs dessinées, l'œdème cérébral. Il est caractérisé par une hypoperfusion

Les clusters 3 (gris) et 4 (violet) sont présents dans les deux ROIs pour les deux types de tumeurs. Ces pixels sont caractérisés par une hyperperfusion et une augmentation de la StO_2 .

Le cluster 5 (jaune) représente la substance blanche présente dans du tissu sain. Quel que soit le type de tumeur, plus de la moitié des pixels contenus dans le tissu sain appartiennent à ce cluster.

Le cluster 6 (rouge) est présent à la fois dans la lésion et dans le tissu controlatéral. Ce cluster est davantage présent dans les tumeurs de haut grade et dans la lésion, on le retrouve au niveau des pixels marqués par une prise de contraste.

10.4 Conclusion

Nous avons observé dans cette étude une hétérogénéité de l'oxygénation cérébrale entre les tumeurs de haut grade et de bas grade. Pour les tumeurs de haut grade, une différence a également été observée entre la tumeur et la région controlatérale, ce qui suggère une altération métabolique au sein de la tumeur. De plus, nous pouvons dire que les cartographies de StO_2 et de $CMRO_2$ sont visuellement différentes des cartographies des autres paramètres.

Contrairement à l'étude précédente sur les AVC, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence pour les tumeurs de haut grade entre le taux d'hématocrite et la StO_2 controlatérale à la lésion. Pour les tumeurs de bas grade, une corrélation négative a été établie ($R^2=0,81$). Cette corrélation négative est contraire à celle attendue et déjà observée pour les AVC. L'étude sur sujets sains initialement prévue comportait une étape de corrélation entre la StO_2 et le taux d'hématocrite.

Pour les tumeurs de haut grade, quel que soit le paramètre considéré, nous observons des différences significatives entre les différentes ROIs. Comme attendu, la nécrose remplacée par du LCR est caractérisée par une faible vascularisation et une faible oxygénation cérébrale. Une diminution de la perfusion et par conséquent de la consommation en oxygène est observée dans la région œdémateuse. Au niveau de la prise de contraste, on retrouve une augmentation de la perfusion cérébrale accompagnée d'une augmentation de la saturation tissulaire en oxygène. La consommation en oxygène est plus faible dans la lésion par rapport à la région controlatérale. De plus, à l'intérieur de cette lésion, on remarque que chaque région d'intérêt (tumeur, œdème, nécrose) présente une consommation en oxygène significativement différente des deux autres. En effet, la $CMRO_2$ est plus importante dans la tumeur que dans l'œdème ou dans la nécrose. Bien qu'il existe des modifications significatives de CBF ou CBV entre la ROI_{Tumeur} et la ROI_{FLAIR} , la StO_2 n'est pas significativement différente.

Pour les tumeurs de bas grade, les lésions sont hyper saturées en oxygène par rapport au tissu controlatéral ($p < 0,01$). Les cartographies de StO_2 diffèrent vraiment des autres cartographies particulièrement du CBV. Par ailleurs, nous avons observé pour six des huit sujets une région pour laquelle la StO_2 était significativement plus élevée par rapport à la région d'intérêt miroir. Aucune différence significative n'existe entre ces deux régions pour les autres paramètres (CBV, CBF, $CMRO_{2..}$). Ces modifications du tissu péri lésionnel pourraient correspondre à du tissu tumoral non détectable à partir des autres paramètres. Un suivi longitudinal de ces patients nous apporterait plus d'informations sur la signification de cette hyper saturation en oxygène péri lésionnelle.

L'analyse par clusters est une méthode d'analyse statistique qui permet d'isoler la tumeur du tissu sain. L'hétérogénéité tumorale dessinée par un neuroradiologue au travers différentes régions d'intérêts est également observée par cette méthode d'analyse. Cette méthode d'analyse est utilisée pour isoler statistiquement les différents types de tissu qui composent la lésion. La composition du cluster dans une ROI donne des informations sur la structure de la tumeur et pourrait être utilisée pour caractériser un modèle de tumeur comme il est déjà possible de le faire par histologie (Coquery et al., 2013 ; Louis et al., 2007). L'utilisation de ce type d'analyse pourrait être associée à un diagnostic histologique issu d'une biopsie qui présente parfois quelque imprécision quant au site de ponction (Muragaki et al., 2008).

Enfin, les cartographies d'oxygénation dans l'étude des tumeurs cérébrales pourraient être utilisées en clinique pour 1°) évaluer l'efficacité d'un traitement 2°) servir de repère des zones hypoxiques résistantes aux traitements de chimio et radiothérapie 3°) aider à la gradation tumorale.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale

Les travaux effectués au cours de cette thèse ont permis de mettre en place un protocole d'acquisition et de traitement pour réaliser l'imagerie de l'oxygénation cérébrale. Ainsi, la méthode mqBOLD développée au laboratoire sur le rongeur a été transférée et évaluée sur primate non-humain et en clinique chez des patients présentant une pathologie vasculaire ou tumorale.

L'application de notre méthode à plusieurs pathologies nous a permis d'inclure 36 patients. A partir de ces données acquises et des régions d'intérêt contralatérales à la lésion, nous avons obtenues une valeur moyenne de StO_2 de $44,5 \pm 7,7\%$. Ce résultat nous donne une idée de la stabilité de notre mesure à travers les différentes pathologies. Le faible écart type observé nous laisse à penser que notre méthode est relativement stable. Cette valeur moyenne est inférieure aux valeurs décrites dans la littérature (55-60%), car les ROIs dessinées contenaient à la fois des pixels de substance blanche et de substance grise. L'absence de corrélation ($R^2=0,06$) entre le taux d'hématocrite et la StO_2 contralatérale à la lésion sur l'ensemble des sujets pourrait être due au relativement faible intervalle de valeurs d'hématocrite à travers les patients (0,37-0,51) à des phénomènes adaptatifs de l'oxygénation au niveau du tissu sain.

Le transfert de cette méthode du versant préclinique vers la clinique a dû affronter deux problèmes importants. Premièrement, le faible nombre de sujets inclus dans chacune des études met en évidence les difficultés de recrutement sur le site du CHU de Grenoble en dépit de l'information et de la motivation des radiologues et des manipulateurs de la CLUNI. Il nous semble donc nécessaire de se diriger vers une étude multicentrique pour valider les observations réalisées au cours de ce travail de thèse. La longueur de la procédure d'autorisation du CPP CEROXY (plus de deux ans), une étude construite pour évaluer la mesure d'oxygénation chez des sujets sains, a été un frein pour l'évaluation de notre méthode en conditions contrôlées. Par exemple, le CPP CEROXY incluait une étape de corrélation avec une autre modalité (ici la spectroscopie proche infrarouge) sous différentes fractions en oxygène inspiré. Cette longueur inhabituelle a été due en grande partie à la réorganisation de l'AFSAPPS devenue ANSM à la suite de l'« Affaire du Médiator® » et d'un principe de précaution appliqué avec excès. D'un point de vue méthodologique, plusieurs points sont à

améliorer. Tout d'abord, la durée du protocole pourrait être réduite en utilisant une séquence IRM hybride (multi-écho de gradient, multi-écho de spin). L'acquisition simultanée d'écho de gradient et d'écho de spin nous permettrait d'utiliser une seule séquence au lieu de deux actuellement. Or, ce type de séquence n'est pas encore disponible sur l'imageur Philips 3T. L'amélioration du shim du champ magnétique principal constitue une possibilité d'amélioration du signal T_2^* . Après l'acquisition, il serait également utile d'améliorer la correction du signal par la carte de champ B_0 . Enfin, l'imagerie de l'oxygénation dépend en partie du CBV. Or, ce CBV n'est pas quantifié de façon optimale en particulier avec la méthode de 1^{er} passage et en présence d'une rupture de la BHE. Comme d'autres équipes de recherche, nous utilisons une étape de normalisation pour obtenir des valeurs quantitatives après déconvolution. L'utilisation d'une approche à l'équilibre avec injection de particules de fer serait une alternative à ce problème de quantification du CBV. Cependant, aucune autorisation n'est pour l'heure délivrée en France pour réaliser ce type d'injection chez l'homme. Le travail de simulation réalisé (chapitre 6) montre l'impact très important de la présence de myéline sur le signal T_2^* . Cet impact dépend de plusieurs facteurs (orientation des fibres par rapport à B_0 , porosité et l'épaisseur des gaines). La correction au modèle appliquée dans cette simulation en tenant compte de l'orientation des fibres et de la fraction volumique en myéline apparaît efficace pour des angles inférieurs à $\pi/4$.

La durée des acquisitions nécessaire pour obtenir une imagerie de l'oxygénation avec cette méthode est acceptable pour être applicable en routine clinique sans modifier la prise en charge du patient. L'absence de modification du système d'acquisition (par exemple installation de patch) permet une utilisation rapide de cette technique par différents centres. Notre méthode nous permet également d'accéder à la consommation en oxygène du tissu. Bien que la quantification du débit sanguin cérébral puisse être améliorée par l'utilisation de séquences ASL (Arterial Spin Labelling) qui permettent d'obtenir des cartes de CBF quantitatives (ce qui n'est pas le cas des approches en suivi de bolus), les cartographies de $CMRO_2$ obtenues dans ces études diffèrent des autres cartographies (distribution différentes des valeurs au sein des lésions notamment).

De ce travail de thèse ressortent plusieurs éléments intéressants. L'étude sur primate non-humain nous a permis de mettre en évidence des différences d'oxygénation entre les espèces (chapitre 7). En effet, les valeurs de saturation tissulaire en oxygène observées dans la substance grise en TEP sur primate non-humain et chez l'homme sont respectivement de

l'ordre de 40% et 55%. Nous retrouvons cet ordre de grandeur avec notre approche IRM. Ceci suggère donc que notre modèle est suffisamment sensible pour détecter des différences inter espèces.

Au début de ce travail, nous avons cherché à évaluer notre approche sur une pathologie présentant de fait une diminution de l'oxygénation cérébrale. C'est tout naturellement que nous avons choisi d'étudier l'accident vasculaire cérébral (chapitre 8). Cette première étude sur patients nous a permis de montrer la faisabilité de notre protocole dans un environnement clinique. Nous avons repéré dans cette étude à partir d'un mismatch perfusion/oxygénation une région pour laquelle le débit sanguin cérébral et la StO_2 sont abaissés, région qui répondrait aux critères définissant la pénombre. Dans une étude menée chez des patients présentant une sténose artérielle intracrânienne sévère (SAIS) nous avons observé que les altérations de la perfusion basale et de la vasoréactivité cérébrale s'accompagnaient de modifications du métabolisme (chapitre 9). L'altération de la consommation en oxygène suggère la présence d'une ischémie chronique. Enfin, les cartographies d'oxygénation cérébrale pourraient être utilisées en clinique dans l'étude des tumeurs cérébrales (chapitre 10) pour 1°) aider le clinicien dans la gradation tumorale et surtout pour 2°) évaluer l'hypoxie tissulaire source de résistance au traitement de chimio et radiothérapie. Le logiciel développé est depuis quelques semaines mis à la disposition des cliniciens. L'utilisation d'un tel logiciel facilitera les échanges entre chercheurs et cliniciens et permettra à ces derniers de se faire une expertise sur l'imagerie de l'oxygénation, expertise qui pourra par la suite être mise à profit pour l'optimisation de la méthode mqBOLD. Enfin, la mise à disposition du logiciel sur une console de post-traitement Philips pourra être utilisée pour faciliter des études mono et multicentriques.

Perspectives

Dans le laboratoire, ce travail de thèse constitue le premier travail translationnel concernant une méthode développée au sein de l'équipe de recherche et appliquée dans un environnement clinique. Avec ce travail de thèse, on démontre la faisabilité du transfert d'une méthode validée précédemment en préclinique vers la clinique. Plus largement, on peut souligner le potentiel du site grenoblois dans ce type de recherche translationnelle.

La technique mqBOLD apparaît donc comme une technique prometteuse, qui semble sensible à l'oxygénation et apporte des informations complémentaires par rapport aux informations de perfusion déjà existantes. Notre approche a été évaluée dans de nombreuses pathologies et l'expérience clinique permettra les optimisations à venir. Par exemple dans le cas de la traumatologie crânienne, les données obtenues par cartographie pourraient être corrélée à la pression tissulaire en oxygène intracérébrale mesurée à l'aide d'une sonde.

En appui à la poursuite de l'évaluation clinique, le travail méthodologique doit également être poursuivi. L'amélioration des méthodes d'acquisition (obtention de carte de CBV quantitatives ou correction des inhomogénéités de carte de champ B0) et la meilleure compréhension du rôle de la substance blanche sont deux axes de recherche important pour permettre une utilisation fiable en clinique de l'approche mqBOLD.

Enfin, l'intérêt clinique de la méthode doit être démontré. Si des pistes émergent à partir des différentes études réalisées au cours de cette thèse, l'apport de la méthode mqBOLD doit être démontré sur un plus grand nombre de patients et sur plusieurs centres.

Liste des figures

Figure 1.1 De gauche à droite : érythrocyte, thrombocyte, leucocyte. Imagerie par microscopie à balayage.

Figure 1.2 Schéma de la circulation générale et de la circulation pulmonaire

Figure 1.3 La cascade de l'oxygène. Du milieu extérieur aux mitochondries contenant les enzymes de la chaîne respiratoire au sein des cellules, l'oxygène diffuse selon des gradients successifs de pression partielle.

Figure 1.4 La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

Figure 1.5 La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine selon l'espèce étudiée.

Figure 1.6 Schéma du polygone de Willis humain

Figure 1.7 Réseau microvasculaire observé par microscopie à balayage. Rouge : artériole Bleu : veinule ; Vert et orange : capillaires (Adapté de Harrison 2002)

Figure 1.8 Capillaire cérébrale, entouré par la barrière hémato-encéphalique

Figure 1.9 Unité neurovasculaire

Figure 1.10 Images de vaisseaux sanguins avant (a) et après (b) stimulation électrique des interneurons (d'après Cauli [2004])

Figure 1.11 Schéma de l'autorégulation cérébrale, représentant la variation du débit sanguin cérébral en fonction de la pression de perfusion cérébrale (PPC), et les variations des résistances vasculaires cérébrales concomitantes figurées par le diamètre artériolaire.

Figure 1.12 Modification hémodynamique et métabolique en réponse à une réduction de la pression de perfusion cérébrale. Stade I : la PPC est normale. Stade II : représente la phase d'autorégulation, CBF chute et OEF augmente. Stade III : le mécanisme d'autorégulation n'est plus suffisant : CBF et OEF chute. (Extrait de Nemoto et al., 2003).

Figure 2.1 a. Acquisition anatomique réalisée à une longueur d'onde de 584 nm. b. Carte de SO_2 avec en rouge les artérioles et en bleu les veinules (d'après Zhang et al., 2006). Carte de SO_2 obtenue sur un cerveau de rat porteur d'une tumeur en hypoxie (flèche rouge) (Extrait de Li et al., 2006)

Figure 2.2 Imagerie en coupe du cou en écho de gradient en magnitude (A) en en différence de phase (B). Les veines jugulaires sont mises en évidence sur l'imagerie de phase. Le cercle blanc désigne la région utilisée pour mesurer la phase du tissu environnant.

Figure 2.3 Exemple de données IRM TRUST A. Images IRM obtenues pour le control (1^{ère} ligne) et le marquage (2^{ème} ligne) à quatre TE effectif différents. B. Ajustement du signal issu de la différence control-marquage par une fonction monoexponentiel. C. Conversion de la mesure de T_2 en une valeur de SvO_2 .

Figure 2.4 A. Courbe de calibration reliant la mesure de T_2 à la StO_2 pour différents taux d'hématocrite. B. Cartographies obtenues à différents TE pour les méthodes TRUST et QUIXOTIC. (Extrait de Bolar et al., 2011).

Figure 2.5 1^{ère} carte de StO_2 obtenue en IRM (Extrait d'An et Lin 2000).

Figure 2.6 Acquisition anatomique T_1 (a). Cartes de CBF (b), d'OEF (c), de $CMRO_2$ (d). (Extrait de Yablonskiy et al., 2011).

Figure 3.1 Organisation anatomique des noyaux gris

Figure 3.2 Association de la protéine tau aux microtubules.

Figure 3.3 L'hypoxie au sein des tumeurs. A. L'éloignement des cellules des vaisseaux entraîne une diminution de la concentration en oxygène générant ainsi des zones d'hypoxie. B. La vascularisation anormale des tumeurs entraîne une insuffisance dans l'apport en oxygène générant de nouvelles zones hypoxiques (d'après Kaur et al., 2005).

Figure 5.1 Protocole d'acquisition utilisé par Thomas Christen (Extrait de Christen et al., 2011). La séquence 2GE3D permet de calculer une cartographie du champ magnétique B_0 . L'acquisition en multi slice multi-écho de spin (MSME) permet d'obtenir la cartographie T_2 . L'acquisition MGE2D avant et après injection d'agent de contraste permet d'obtenir le volume sanguin cérébral (VSC).

Figure 5.2 Exemple de cartographies obtenues sur un rat (Extrait de Christen et al., 2011). BVf (Blood volume fraction) correspond au CBV et LSO_2 à la StO_2 .

Figure 5.3 Calcul du signal T_2^* corrigé à partir d'une acquisition en haute résolution pondéré T_2^* . La décroissance du signal T_2^* corrigé avec la carte de champ B_0 n'est pas présentée dans cette figure.

Figure 5.4 Protocole d'acquisition utilisé pendant ce travail de thèse pour obtenir les cartographies d'oxygénation cérébrale. La séquence multi coupes en multi-écho de spin permet d'obtenir après ajustement une cartographie T_2 . Après moyenne et ajustement exponentiel la séquence en multi-écho de gradient (MGE3D) permet d'obtenir une cartographie T_2^* . Les paramètres de perfusion sont quant à eux calculés après déconvolution à partir d'une séquence en EG-EPI.

Figure 5.5 Exemple de ROIs dessinées dans la substance grise et la substance blanche sur un volontaire sain (A). Evolution du paramètre T_2 en fonction du nombre d'écho sélectionné pour calculer l'ajustement (B).

Figure 5.6 Intégration du logiciel sur une console de post traitement Philips Healthcare.

Figure 5.7 Visualisation d'une cartographie de StO_2 issue du logiciel, d'une cartographie d'ADC et d'une reconstruction 3D TOF du polygone de Willis.

Figure 6.1. A et B. Confirmation par tenseur de diffusion des différentes orientations données aux fibres selon la condition. C et D. Imagerie en magnitude. E et F. Imagerie en fréquence. La rotation des fibres (segments C2 et C4) perpendiculaires au champ B_0 montre un changement de fréquence. (Extrait de Lee et al., 2010)

Figure 6.2. (a) Localisation des ROIs sur l'échantillon. (b et c) Variation du signal R_2^* dans chaque ROI en fonction de l'orientation de l'échantillon par rapport au champ magnétique principal B_0 . (Extrait de Lee et al., 2011).

Figure 6.3. A. Marmouset. B. Acquisition de repérage en pondération T_2 dans le plan sagittal en position de sphinx ou en supination. La flèche rouge indique la direction du champ magnétique principal B_0 . (Extrait de Sati et al., 2011).

Figure 6.4. A. Acquisition dans le plan coronal du même marmouset placé en position sphinx dans l'aimant. Imagerie en pondération T_2^* (colonne gauche) et cartographie R_2^* correspondantes (colonne droite). Les faisceaux de fibres de substance blanche (WM1) sont orientées perpendiculairement au champ B_0 . Les fibres WM2 correspondent aux radiations optiques. B. Cartographie de R_2^* (en haut) Imagerie obtenue sur une coupe histologique de la densité de myéline. Une correspondance est mise en évidence entre la cartographie de R_2^* et la densité de myéline (ROIs bleu et rouge). (Extrait de Sati et al., 2012).

Figure 6.5. Exemple de géométrie simulée et champ magnétique correspondant. (a) Distribution des capillaires (disques pleins de couleur rouge) et des fibres de myélines (Petits et grands cercles rouges) pour une porosité fixée à 25%. (b) Distorsions du champ magnétique avec une porosité de 45% et un angle θ de 90° .

Figure 6.6. Diagramme utilisé pour réaliser la simulation numérique qui inclut l'approche steady state pour le calcul de CBV et l'approche permettant d'accéder aux valeurs de StO_2 . (Extrait de Christen et al. 2012).

Figure 6.7. StO_2 simulée pour six porosités différentes (1.* Porosité 85%, 2.* 75% ... 6.* 35%) et six angles θ . (*.1 Angle 0, *.2 $\pi/12$... *.6 $\pi/2$). Pour chaque angulation, le coefficient K obtenu et celui pour lequel la StO_2 calculée se rapproche au plus près de la StO_2 théorique.

Figure 6.8. Evolution du coefficient K en fonction de la fraction volumique en myéline (fVM) et l'angle θ formé entre les fibres de myéline et le champ magnétique B_0 .

Figure 10.1 Acquisitions en pondération FLAIR (a), 3DT₁ (b) avec injection de gadolinium et cartographies T₂ (c), T₂* (d), CBF (e), CBV (f), MTT (g), Tmax (h), StO₂ (i), CMRO₂ (j) obtenues sur (A) un patient présentant une tumeur de haut grade (Glioblastome) et (B) un patient présentant une tumeur de bas grade (Oligodendrogliome).

Figure 10.2 StO₂ mesurées dans la ROI controlatérale versus le taux d'hématocrite des patients porteurs d'une tumeur de haut grade (n=8) (gauche) et de bas grade (n=7) (droite).

Figure 10.3 Valeurs moyennes de CBV (a), CBF (b), Tmax (c), StO₂ (d) et CMRO₂ (e) obtenues pour les tumeurs de haut grade (n=8) (gauche) et les tumeurs de bas grade (n=8) (droite). *p<0,05 **p<0,01

Figure 10.4 Acquisition en pondération FLAIR (a,b,d,e,f) ou T₂ (c) et cartographie StO₂ (g-l) correspondantes pour 6 patients présentant une tumeur de bas grade. Pour chacun des sujets la lésion est dessinée sur l'imagerie anatomique (FLAIR ou T₂). La couleur des ROIs n'a pas de signification particulière. Sur les cartographies de StO₂ ont été dessinées les ROIs péri-lésionnelles (bleu) et les ROIs controlatérales (blanc).

Figure 10.5 Valeurs moyennes de CBV (a), StO₂ (b), CBF (c), CMRO₂ (d) obtenues sur 6 des 8 patients présentant une tumeur de bas grade à deux endroits : en périphérie de la lésion (Perilesion) et dans la région controlatérale (Contro). *: p<0.001

Figure 10.6 Courbe de critère d'information bayésien calculée selon plusieurs modèles statistiques (couleur différentes : EII, VII...) pour les tumeurs de bas grade (A), les tumeurs de haut grade (B) et l'analyse sur régions d'intérêt avec l'ensemble des deux types tumoraux (C). Le nombre de cluster est représenté en abscisse.

Figure 10.7 Analyse par cluster pour huit patients porteurs d'une tumeur de bas grade (n=4, 6 clusters) (A) ou de haut grade (n=4) (B, 3 clusters et C, 12 clusters). Pour chaque analyse, le codage couleur est indépendant.

Figure 10.8 Histogrammes : Valeurs moyennes +/- écart-type des paramètres T₂, T₂*, CBV, CBF, StO₂ et CMRO₂ pour chacun des six clusters (numérotés de 1 à 6). Camemberts : distribution des différents clusters à l'intérieur des ROI Contro et Lésion. BG : bas grade, HG : haut grade.

Figure 10.9 Région d'intérêts représentées sur l'image anatomique (FLAIR ou 3DT₁) et distribution des 6 clusters à l'intérieur des deux régions d'intérêts Lésion et Contro. pour huit patients porteurs d'une tumeur de haut grade (n=4) (A) ou de bas grade (n=4) (B).

Liste des tableaux

Tableau 1.1 Composition de l'air atmosphérique sec (au niveau de la mer).

Tableau 6.1 Valeurs d'oxygénations calculées à partir des séquences simulées en écho de spin et en écho de gradient. L'écart type moyen est égal à 1.68.

Tableau 6.2 Valeurs d'oxygénations obtenues en présence de myéline, pour des angles et des porosités variables avec un coefficient de correction K fixé à 0,31.

Tableau 10.1 Informations cliniques des patients inclus dans l'étude.

Annexes

Annexe 1

Evaluation of dual-source parallel RF excitation technology in MRI of thoraco- lumbar spine at 3.0T.



Available online at
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of dual-source parallel RF excitation technology in MRI of thoraco-lumbar spine at 3.0 T

J. Bouvier^{a,*,b,c}, I. Troprès^e, L. Lamalle^e, S. Grand^{a,c,d}, S. Breil^b,
J.-F. Le Bas^{d,e}, A. Krainik^{a,c,d}

^a Inserm, U836, Grenoble, France

^b Philips France (Healthcare activity), Suresnes, France

^c Université Joseph Fourier, Grenoble Institut des Neurosciences UMR-S836, Grenoble, France

^d Clinique Universitaire de Neuroradiologie et IRM, CHU de Grenoble, Grenoble, France

^e Université Joseph Fourier, SFR RMN Biomédicale et Neurosciences, Grenoble, France

KEYWORDS

MRI;
3 Tesla;
Parallel transmission;
Dual-source parallel
RF excitation;
Spine

Summary High-field 3 T magnetic resonance imaging (MRI) has entered standard clinical practice over the past decade, and its advantages have already been suggested in areas such as neural, musculoskeletal, pelvic and angiographic imaging. However, high-field systems still pose challenges in terms of their specific absorption rate (SAR) and radiofrequency (RF) excitation uniformity. Thus, the aim of the present study was to evaluate the impact, on both these factors, of standard quadrature against parallel RF transmission technology (dual-source parallel RF excitation [DSPE]) in spinal examination at 3 T. The thoracolumbar spine was examined with three different sequences: T₁-weighted (T₁w); T₂-weighted (T₂w); and T₂w short tau inversion recovery (STIR). Each was acquired with and without DSPE. The manufacturer's implementation of this technology has been associated with optimized handling of patient SAR exposure, resulting in a 38.4% reduction in acquisition time. On comparing sequences with equal repetition times (TRs), the acquisition time reduction was 44.4%. Thus, DSPE allows a reduction in acquisition time. This gain is accompanied by augmentation of the whole-body SAR and diminution of the local SAR. Image quality improvement due to more homogeneous effective transmit B₁ was mainly observed at the junction of the thoracolumbar spine.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Over the past decade, methodological and engineering breakthroughs have introduced high-field 3 Tesla magnetic

resonance imaging (MRI) into clinical practice [1]. The benefits of 3 T imaging are related to greater sensitivity, thereby allowing higher signal-to-noise ratios (SNRs) [2] that can improve spatial resolution or reduce acquisition time, or both. Advantages in areas such as neural [3], musculoskeletal, pelvic and angiographic imaging have been suggested [4]. However, this improvement in intrinsic SNR is not without cost: T₁ relaxation times are increased [5]; susceptibility artifacts are greater at 3 T than at 1.5 T,

* Corresponding author.

E-mail address: bouvierjulien@neuf.fr (J. Bouvier).

notably on abdominal examination [6]; and chemical shift artifacts (CSA) are twice as large at 3 T than at 1.5 T [6,7]. Moreover, operating at high field still poses challenges in terms of radiofrequency (RF) excitation uniformity (RF shading) and specific absorption rate (SAR).

A common method that compensates for general image non-uniformity in conventional imaging systems (at low field or not), applied after MR signal reception, is the use of post-processing normalization filtering with an intensity correction function directly derived from the final image. These so-called 'bias field correction' (BiFic) image filters can produce a uniform image appearance [8], but do not correct for non-homogeneity in contrast.

Modern MRI scanners often use dedicated software algorithms such as the constant level appearance (CLEAR) to improve image uniformity by correcting for the non-homogeneous reception profile of RF coils. However, use of the CLEAR algorithm can affect established methods of SNR and contrast-to-noise (CNR) calculation [9].

At 3 T and higher fields, high dielectric constants and conductivity of the body, added to organ dimensions of the same order as the RF excitation wavelength, can lead to dielectric resonance effects, resulting in B1 non-homogeneity. RF wave interferences may also yield inconsistent contrast behavior and even complete signal cancellation [10]. Dielectric cushions filled with aqueous solutions of manganese salts can be placed around the subject. Such pads provide a low-cost solution for improving B1 homogeneity by reducing dielectric artifacts [6,11].

RF excitation uniformity is therefore a challenge for high-field MRI in clinical practice, and post-processing-based approaches such as CLEAR cannot solve these transmission problems. Better control over the excitation process is considered a potential solution, and several approaches have already been proposed. Static RF shimming consists of adjusting the amplitude and phase of the driving currents of the elements of the RF transmit array in single-RF-source MRI systems [12]. In this case, the RF excitation field (B1) is generated by an integrated body coil driven in a fixed quadrature manner.

An alternative to 'static' RF shimming could be 'dynamic' RF shimming instead. In this case, each transmit path has its own fully independent RF excitation ability. Multiple RF transmitter chains are used in parallel. The individual drive characteristics (waveform, power, amplitude, phase) for each of the independent RF sources can be specifically optimized to reduce the transmit B1 field non-homogeneities within the subject. This is performed thanks to a B1 map [13,14], previously measured on the subject, from which RF modulations can be calculated and then applied during parallel excitation (B1 shimming) [15]. Contrast uniformity and fat suppression are enhanced because all spins in the volume of interest are close to the same flip angle.

Multichannel transmission was first reported by Zhu et al. [16], Setsompop et al. [17] and Ullmann et al. [18]. Only a few studies were published probably because of the lack of suitable hardware able to perform truly simultaneous transmission on multiple channels. The first MRI prototype system was developed by Graesslin et al. [19].

SAR is also affected by B1 non-homogeneity and is not homogeneously distributed throughout the body. Its evaluation is mainly obtained by numerical simulations [20–22].

To ensure that the RF energy absorbed by subjects during MRI examination does not induce local thermal damage or whole-body thermoregulatory problems, regulating committees have introduced limits on the maximum local specific energy absorption rate (ISAR) for any 1 g [23] or 10 g [24] of tissue in the body, and on the whole-body or whole-head (as appropriate) average SAR (wbSAR) [20]. The ISAR limit is 2 W/kg averaged over 10 g of tissue. For whole-body exposure, the limit is 2 W/kg averaged over the entire body. Ways to avoid exceeding the SAR limits without altering contrast-related parameters include increasing the number of slice packages and reducing the total number of slices. A 'workaround' may also be used to somewhat increase the repetition time (TR) when its value is not critical for contrast. Automatic adjustment of these parameters can be part of the MRI scanner software. The result is longer acquisition times.

Parallel transmission facilitates relatively direct control of the RF transmitting field, and may allow a reduction of the SAR to increase freedom in sequence design [25]. Spatially selective excitation can thus be accelerated, the flip-angle profile adapted and RF power absorption reduced [16], leading to an extended range of timing options for sequence parameterization. Another advantage of multichannel transmission is the decreased number of deposited energy 'hot spots' related to B1 non-homogeneity.

As for commercial 3 T clinical hardware, Philips Healthcare has proposed a multichannel RF transmission configuration under the MultiTransmit brand name that is available with its 3 T MRI system (Achieva 3.0 T TX, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) [26]. This uses two independent transmitting chains to feed a special whole-body coil. In addition to hardware factors, this configuration allows improved handling of SAR exposure of the subject. In theory, the result should not only be improved B1 transmit homogeneity, but also an extended range of timing options for sequence parameterization. In previous studies [27,28], acquisition times reduced by approximately one-third with comparable image quality were achieved. SAR, however, was not evaluated.

The aim of the present study was to evaluate the effects of dual-source parallel RF excitation (DSPE) in spinal studies in clinical practice. The study evaluated acquisition times, SAR and image quality with and without the use of DSPE technology.

Materials and methods

Sequences

The study was conducted on a 3 T Achieva TX MRI scanner (Philips Medical Systems), using its whole-body RF coil for excitation and a 16-channel SENSE spine coil for reception.

The initial imaging protocol was set with the DSPE mode activated. The three applied sequences were: T2-weighted STIR (short tau inversion recovery) acquisition [15 slices, 0.35-mm gap, $0.52 \times 0.56 \times 3.5$ mm³ voxel size, number of signals averaged (NSA)=2] with TR/echo time (TE)=2811/70 ms; T2-weighted turbo spin-echo (TSE) acquisition (13 slices, 0.4-mm slice gap, $0.28 \times 0.48 \times 4$ mm³ voxel size, NSA=2) with TR/TE=3500/110 ms;

Table 1 Values of repetition times (TR) in ms for each sequence.

Sequences	T ₂ STIR	T ₂	T ₁
DSPE (short TR)	2811 (v3, v4) ^a	3500 (v1–v4)	548 (v1–v4)
DSPE (long TR)	4446 (v3, v4)	4367 (v1–v4)	687 (v1–v4)
DSPE (long TR)	4446 (v3)	4367 (v1–v3)	687 (v1–v3)
DSPE (short TR)	2811 (v3)	3500 (v1–v3)	548 (v1–v3)

^a Sequences acquired in volunteers 3 (v3) and 4 (v4).

and T₁-weighted TSE acquisition (13 slices, 0.4-mm gap, 0.28 × 0.48 × 4 mm³ voxel size, NSA = 3) with TR/TE = 548/8 ms. Slice orientation was sagittal in all but one subject, whose T₁-weighted TSE acquisition (13 slices, 0.4-mm gap, 0.28 × 0.48 × 4 mm³ voxel size, NSA = 3) with TR/TE = 548/8 ms was applied in the coronal plane.

On going from DSPE to the standard quadrature mode (DSPE–), TR values had to be prolonged from 2811 ms to 4446 ms in the T₂-STIR sequence, from 3500 ms to 4367 ms in the T₂ sequence, and from 548 ms to 687 ms in the T₁ sequence. To separate B1 homogeneity and sequence timing effects on image quality, acquisitions in DSPE mode were also performed with the longer TR as required in the DSPE mode. In the latter mode, acquisitions were split into two packages with a reduced number of slices compatible with the shorter TR set in the DSPE mode. Thus, a total of 12 acquisition settings were used (Table 1). To keep the examination times reasonable to ensure patient comfort compatible with image quality, not all sequences were performed for all volunteers. For any given subject, all data were obtained during a single session. A summary of the TRs used for each acquisition is shown in Table 1.

Participants

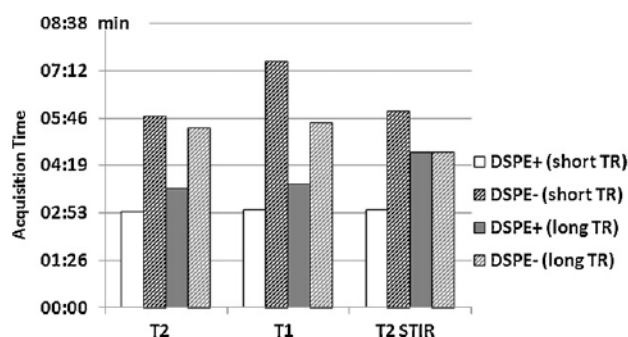
Following institutional approval, informed consent was obtained from each participating subject. Four healthy adults were enrolled in the study, and their clinical characteristics are presented in Table 2. Each subject underwent the above-mentioned three sequences on the thoracolumbar spine as well as the variations with and without DSPE (Table 1).

Analysis

The effects of DSPE technology were evaluated on acquisition time, SAR and image quality. The reported SAR and acquisition-time values were those automatically calculated by the scanner. The global SAR (W/kg) corresponded to the energy level deposited in the entire body during RF

Table 2 Clinical characteristics of each subject.

Volunteers	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
1	63	170	90
2	26	168	56
3	26	185	73
4	52	170	60

**Figure 1** Acquisition time (in min) as a function of dual-source parallel radiofrequency excitation (DSPE) activation and repetition time (TR; unequal and equal TR comparisons).

pulses, while the local SAR was determined over a tissue mass of 10 g. For this reason, it was decided to consider the numerical estimations given by the scanner as a function of the clinical characteristics of each subject. Image quality was evaluated independently by two neuroradiologists (S.G., A.K.), each of whom had more than 10 years of experience.

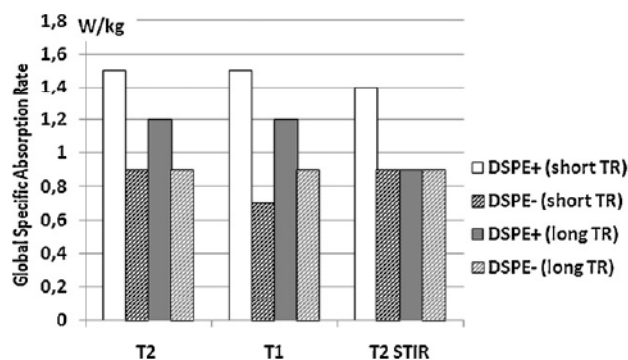
Results

For all parameters (wbSAR, ISAR and acquisition time), the values were expressed as percentages and represent the average of the three different sequences. The results for all of the sequences and parameters are shown in Figs. 1–3.

Acquisition time

As already mentioned, when DSPE was not enabled, the repetition time had to be reduced to increase the number of slice packages from one to two, resulting in an increased total acquisition time (Fig. 1). In contrast, activation of DSPE allowed a TR reduction of 25.6% and, as a consequence, acquisition time was decreased by 38.4%. Equal TR comparisons showed an acquisition time reduction of 44.4%.

Parallel emission of the DSPE technology increased wbSAR by 62.9% with different TRs and by 49% with the same TR (Fig. 2). There was also a 6.67% decrease in the ISAR with unequal TRs, and a 13.9% decrease with equal TRs

**Figure 2** The global specific absorption rate (wbSAR) was increased for both unequal and equal TR comparisons when DSPE technology was activated.

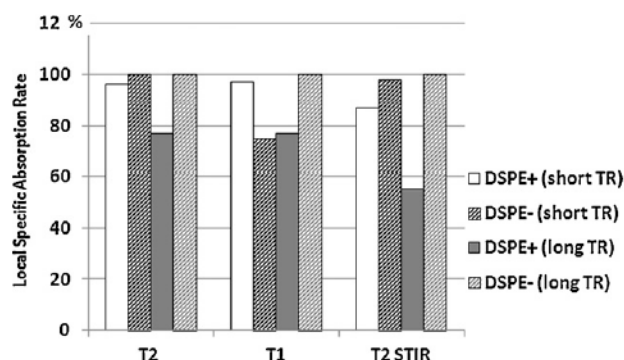


Figure 3 The local specific absorption rate (LSAR) was decreased for both unequal and equal TRs with DSPE technology (DSPE+) compared with no DSPE (DSPE-). However, this decrease was not observed for T₁-weighted images (WI) with short TRs because of an increase in the number of slice packages (five packages instead of the two to four of other sequences).

(Fig. 3). Note that, for the T₁ DSPE-acquisition mode only, the LSAR was decreased compared with the T₁ DSPE acquisition because of an increase in the number of slice packages.

Image quality

Differences in contrast uniformity observed between short and long TR sequences were considered not significant or, at most, minor by the evaluating neuroradiologists (data not shown). Consequently, all of the following values represent the differences between DSPE sequences with short TRs and DSPE-sequences with long TRs (unequal TR comparisons).

STIR images showed no modification of image quality with or without DSPE activation (Fig. 4). Moreover, even in DSPE-mode, no B1 non-homogeneity was observed in the STIR weighted images (WI).

At the lumbar spine, no difference was detected between the T₁ and T₂ WI as previously reported [27,28], despite an increased CNR [27]. However, there was an improvement

in image quality at the thoracolumbar junction with DSPE (Fig. 5, white arrows). In addition, no differences were observed in the T₁ WI acquired in the coronal plane. However, there was inconsistent contrast with the DSPE-mode at the junction of the thoracolumbar spine (Fig. 6, white arrows). RF shading also disappeared with DSPE activation (Fig. 6).

Discussion

The effect of parallel RF transmission on the thoracolumbar spine was investigated in the present study. A global reduction in acquisition time of 38.4–44.4% was observed, as well as improvement in image quality at the thoracolumbar junction. The wbSAR was increased by 55.9%, while the LSAR was decreased by 10.3%.

Acquisition time

DSPE allowed reduction of repetition time by 25.6%, thereby decreasing acquisition time by 38.4%. Equal TR comparisons led to a reduction in acquisition time of 44.4% due to the reduced number of slice packages. However, the DSPE mode required an additional acquisition for B1 calibration for every part of the spine. Thus, the gain obtained in terms of acquisition time was a theoretical gain that did not include B1 calibration acquisition time and the additional time needed for positioning the slice packages. In fact, the entire spine examination at 1.5 T can be performed using two stacks, whereas 3 T examination has to be performed with three stacks because of B1 non-homogeneity.

The main drawback of the current implementation of the technique was that each part of the spinal column had to be examined one after the other because only the last B1 calibration was taken into consideration. However, despite this limitation, DSPE still allowed a reduction of examination duration of 18% to 50%, depending on the body part [27,28].

Specific absorption rate

Nelles et al. [27], in their description of the principles of MultiTransmit technology, indicated that two distinct SAR limits were involved in determining possible combinations of sequence parameters, with safety thresholds being related to both LSAR and wbSAR values. The additional control of RF excitation provided by the dual-source parallel architecture allowed a decrease in B1 heterogeneity compared with what could be achieved without it. Thus, using a given RF power to produce B1 distributions would allow a less heterogeneous distribution to reach lower local maximum values than a more heterogeneous one. Protocols not using DSPE are more likely to be limited by worst-case SAR considerations while staying well below the wbSAR threshold. Starting with such a protocol and activating the DSPE mode decreased LSAR, thereby raising the possibility of exploiting higher wbSAR, keeping within its own threshold, while acquiring more slices per unit of time.



Figure 4 No effect of DSPE on T₂ STIR WI was detected at the lumbar-spine level.

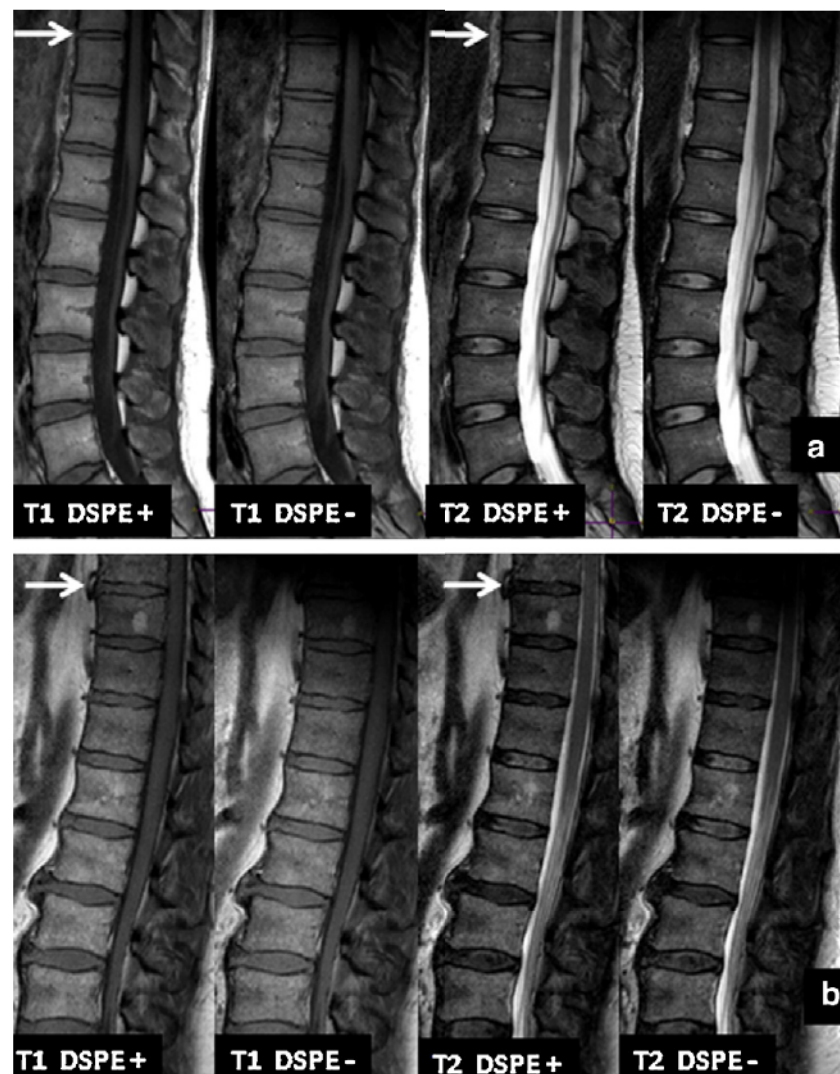


Figure 5 Effect of DSPE on T₁ and T₂ WI of the lumbar spine in two volunteers (a and b). Note the enhanced contrast uniformity at the thoracolumbar junction (white arrows).

The present ISAR and wbSAR results were derived from the software parameters. With the same repetition time, DSPE decreased the number of slice packages and increased wbSAR (Fig. 2), and also led to a decrease in ISAR (Fig. 3). However, the T₁ DSPE–acquisition mode required five slice packages instead of the two to four of other sequences. The advantage was a drop in ISAR, but the acquisition duration was more than twice as long (Fig. 1) [13,27,28].

Both the wbSAR and ISAR were calculated a priori for each sequence according to its parameters, including DSPE activation, and these given SAR values were the upper limits independent of B1 calibration. Also, these SAR thresholds were similar across all of our subjects, despite the variability of weight. To avoid exceeding SAR limits, the MRI software automatically either increased the number of packages to reduce the ISAR when the TR was user-defined, or increased the TR when set to the shortest (no specific information was given to the technician). Both changes resulted in longer acquisition times. Because SAR limits were identical across all subjects, acquisition times for each sequence were also identical. This means that, in addition to the effects of DSPE

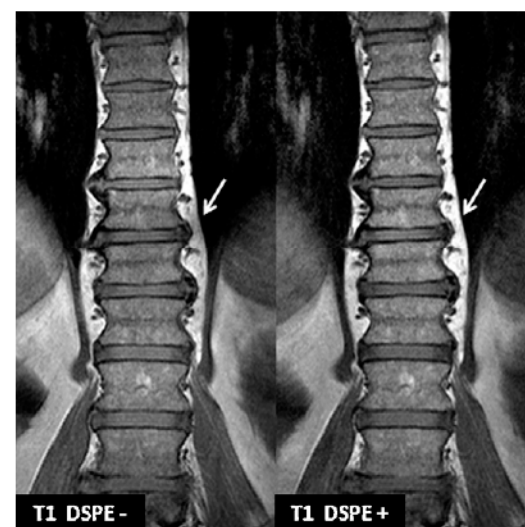


Figure 6 Enhanced contrast uniformity at the thoracolumbar junction (white arrows) on T₁ WI with activation of DSPE.

activation on SAR and acquisition times, no major effect of weight or interaction between weight and DSPE activation was detected. Thus, our present data suggest that this adaptive procedure provides identical benefits for all subjects.

Image quality

Whatever the subject, no image quality modification was observed in T₂ STIR WI with or without the DSPE option. In the standard quadrature mode (DSPE–), some non-homogeneity was seen at the thoracolumbar junction. The B1 non-homogeneities were more or less pronounced depending on the patient (Fig. 5), whatever the weight of the subject.

The coronal plane acquisitions allowed observation of an area that was more sensitive to B1 non-homogeneity (Fig. 6). It may be supposed that the presence of the air–fat–bone interface close to the junction might explain the B1 magnetic-field non-homogeneities and the enhancement of DSPE.

Thus, according to our neuroradiologists (S.G., A.K.), the use of DSPE may help to better identify small focal abnormalities in the spinal cord, especially at the thoracolumbar junction.

Conclusion

At 3 T and for thoracolumbar spine imaging, DSPE typically allows a 40% reduction in acquisition time, a gain accompanied by an increase in wBSAR and a reduction in ISAR. In addition, image quality was particularly enhanced at the junction of the thoracolumbar spine, and appeared to be independent of the morphological characteristics of the volunteers.

Disclosure of interest

J. Bouvier received a CIFRE stipend from Philips Healthcare. S. Breil is employed by Philips Healthcare.

References

- [1] Wiesinger F, McKinnon G, Lange D, Vogel M, Boskamp E, Blawat L, et al. Evaluation of parallel transmit RF-shimming performance for 3 tesla whole-body imaging. *Proc ISMRM* 2007;15:3352.
- [2] Edelstein WA, Glover GH, Hardy CJ, Redington RW. The intrinsic signal to noise ratio in NMR imaging. *Mag Reson Med* 1986;3:604–18.
- [3] Matsusue E, Ogawa T. Clinical applications of 3.0T magnetic resonance system in the neuroradiological field. *Brain Nerve* 2007;59:479–85.
- [4] Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2006;14:1–121.
- [5] Wansapura JP, Holland SK, Dunn RS, Ball Jr WS. NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:531–8.
- [6] Merkle EM, Dale BM. Abdominal MRI at 3.0T: the basics revisited. *Am J Roentgenol* 2006;186:1524–32.
- [7] Sreenivas M, Lowry M, Gibbs P, Pickles M, Turnbull LW. A simple solution for reducing the dielectric artefact in clinical MR imaging at 3T. *Mag Reson Med* 2007;62:143–6.

- [8] Lichy MP, Mueller-Horvat C, Jellus V, Horger W, Horger M, Pfannenberger C, et al. Image quality improvement of composed whole-spine MR images by applying a modified homomorphic filter—first results in cases of multiple myeloma. *Eur Radiol* 2008;18:2274–82.
- [9] Buerke B, Allkemper T, Kugel H, Bremer C, Evers S, Kooijman H, et al. Qualitative and quantitative analysis of routinely postprocessed (CLEAR) CE-MRA data sets: are SNR and CNR calculations reliable? *Acad Radiol* 2008;15:1111–7.
- [10] Glover GH, Hayes CE, Pelc NJ, Edelstein WA, Mueller OM, Hart HR, et al. Comparison of linear and circular polarization for magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 1985;64:255–70.
- [11] Franklin KM, Merkle EM, Dale BM. Improvement in B₁-inhomogeneity artifacts at 3 Tesla using dielectric cushion. *Mag Reson Med* 2006;27:1443–7.
- [12] Katscher U, Vernickel P, Hanft M. Static and dynamic RF shimming in the framework of Transmit SENSE. *Proc ISMRM* 2005;13:2256.
- [13] Harvey P, Zhai Z, Morich M, Mens G, van Yperen G, DeMeester G, et al. SAR behavior during wholebody multitransmit RF Shimming at 3.0T. *Proc ISMRM* 2009;17:4786.
- [14] Zhai Z, Morich M, DeMeester G, Harvey P. A study of the relationship between B₁-field uniformity, body aspect ratio and SAR for whole-body RF Shimming at 3.0T. *Proc ISMRM* 2009;17:3045.
- [15] Katscher U, Voigt T, Findelee C, Vernickel P, Nehrke K, Dössel O. Determination of electric conductivity and local SAR via B₁ mapping. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:1365–74.
- [16] Zhu Y, Watkins R, Giaquinto R, Hardy C, Kenwood G, Mathias S, et al. Parallel Excitation on an Eight Transmit-Channel MRI system. *Proc ISMRM* 2005;13:14.
- [17] Setsompop K, Wald LL, Alagappan V, Gagoski B, Hebrank F, Fontius U, et al. Parallel RF transmission with eight channels at 3 Tesla. *Mag Reson Med* 2006;56:1163–71.
- [18] Ullmann P, Junge S, Wick M, Seifert F, Ruhm W, Hennig J. Experimental analysis of parallel excitation using dedicated coil setups and simultaneous RF transmission on multiple channels. *Mag Reson Med* 2005;54:994–1001.
- [19] Graesslin I, Vernickel P, Schmidt J, Findelee C, Röschmann P, Leussler C, et al. Whole body 3 T MRI system with eight parallel rf transmission channels. *Proc ISMRM* 2006;14:129.
- [20] Wang Z, Lin JC, Mao W, Liu W, Smith MB, Collins CM. SAR and temperature: simulations and comparison to regulatory limits for MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:437–41.
- [21] McKinnon RF, Shimming. SAR considerations with an eight-element 3T body coil. *Proc ISMRM* 2007;15:1085.
- [22] Yang QX, Wang J, Collins CM, Wang C, Smith MB. Reducing SAR and enhancing cerebral signal to noise ratio with high permittivity padding at 3T. *Mag Reson Med* 2011;65:358–62.
- [23] Center for Devices and Radiologic Health. Guidance for the submission of premarket notifications for magnetic resonance diagnostic devices. Rockville: Food and Drug Administration; 1988. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073818.pdf>.
- [24] International Electrotechnical Commission. International standard, medical equipment—part 2: particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis. 2nd revision Geneva: International Electrotechnical Commission; 2002, p. 2–33.
- [25] Homann H, Graesslin I, Eggers H, Nehrke K, Vernickel P, Katscher U. Local SAR management by RF shimming: a simulation study with multiple human body models. *MAGMA* 2011.
- [26] Harvey PR, Prins W, Zhai Z, Fuderer M, Van Yperen G. Adjustment of RF-field homogeneity in high-field MR imaging. Patent nr WO2006033047, 2004.

- [27] Nelles M, König RS, Gieseke J, Guerand-van Battum MM, Kukuk GM, Willinek WA. Dual-source parallel RF transmission for clinical MR imaging of the spine at 3.0T: intraindividual comparison with conventional single-source transmission. *Radiology* 2010;257:743–53.
- [28] Willinek WA, Gieseke J, Kukuk GM, Nelles M, König R, Morakkabati-Spitz N. Dual-source parallel radiofrequency excitation body MR imaging compared with standard MR imaging at 3.0T: initial clinical experience. *Radiology* 2010;256: 966–75.

Annexe 2

Paramètres des séquences utilisées

Séquence MSME

```
# === DATA DESCRIPTION FILE
=====
#
# CAUTION - Investigational device.
# Limited by Federal Law to investigational use.
#
# Dataset name: E:\\Export\\Patient4#
# CLINICAL TRYOUT           Research image export tool       V4.2
#
# === GENERAL INFORMATION
=====
#
.   Patient name           :   Patient4
.   Examination name       :   IRM cerebrale
.   Protocol name          :   MSME TR COURT SENSE
.   Examination date/time  :   2011.10.07 / 16:35:04
.   Series Type            :   Image    MRSERIES
.   Acquisition nr         :   7
.   Reconstruction nr      :   1
.   Scan Duration [sec]    :   187
.   Max. number of cardiac phases :   1
.   Max. number of echoes  :   32
.   Max. number of slices/locations :   5
.   Max. number of dynamics :   1
.   Max. number of mixes   :   1
.   Patient position       :   Head First Supine
.   Preparation direction   :   Right-Left
.   Technique              :   TSE
.   Scan resolution  (x, y) :   112  112
.   Scan mode              :   MS
.   Repetition time [ms]   :   1282.281
.   FOV (ap,fh,rl) [mm]   :   224.000  20.000  184.000
.   Water Fat shift [pixels] :   1.590
.   Angulation midslice(ap,fh,rl) [degr] : -5.994  -1.395  7.618
.   Off Centre midslice(ap,fh,rl) [mm] : -6.999  38.481  1.566
.   Flow compensation <0=no 1=yes> ? :   1
.   Presaturation          <0=no 1=yes> ? :   0
.   Phase encoding velocity [cm/sec] :   0.000000  0.000000  0.000000
.   MTC                    <0=no 1=yes> ? :   0
.   SPIR                   <0=no 1=yes> ? :   1
.   EPI factor              <0,1=no EPI> :   1
.   Dynamic scan            <0=no 1=yes> ? :   0
.   Diffusion               <0=no 1=yes> ? :   0
.   Diffusion echo time [ms] :   0.0000
.   Max. number of diffusion values :   1
.   Max. number of gradient orients :   1
.   Number of label types   <0=no ASL> :   0
```

Séquence 3DFFE

```
# === DATA DESCRIPTION FILE
=====
#
# CAUTION - Investigational device.
# Limited by Federal Law to investigational use.
#
# Dataset name: E:\\Export\\Patient#
# CLINICAL TRYOUT           Research image export tool       V4.2
#
# === GENERAL INFORMATION
=====
#
.   Patient name                : Patient
.   Examination name            : IRM cerebrale
.   Protocol name               : 3D_FFE SENSE
.   Examination date/time       : 2011.10.07 / 16:35:04
.   Series Type                 : Image    MRSERIES
.   Acquisition nr              : 8
.   Reconstruction nr           : 1
.   Scan Duration [sec]         : 263
.   Max. number of cardiac phases : 1
.   Max. number of echoes        : 23
.   Max. number of slices/locations : 25
.   Max. number of dynamics      : 1
.   Max. number of mixes        : 1
.   Patient position            : Head First Supine
.   Preparation direction        : Right-Left
.   Technique                   : FFE
.   Scan resolution (x, y)      : 224  224
.   Scan mode                   : 3D
.   Repetition time [ms]        : 164.708
.   FOV (ap,fh,rl) [mm]        : 224.000  20.000  184.000
.   Water Fat shift [pixels]     : 2.001
.   Angulation midslice(ap,fh,rl) [degr] : -5.994  -1.395  7.618
.   Off Centre midslice(ap,fh,rl) [mm] : -6.999  38.481  1.566
.   Flow compensation <0=no 1=yes> ? : 1
.   Presaturation <0=no 1=yes> ? : 0
.   Phase encoding velocity [cm/sec] : 0.000000  0.000000  0.000000
.   MTC <0=no 1=yes> ? : 0
.   SPIR <0=no 1=yes> ? : 0
.   EPI factor <0,1=no EPI> : 1
.   Dynamic scan <0=no 1=yes> ? : 0
.   Diffusion <0=no 1=yes> ? : 0
.   Diffusion echo time [ms] : 0.0000
.   Max. number of diffusion values : 1
.   Max. number of gradient orients : 1
.   Number of label types <0=no ASL> : 0
```

Séquence Perfusion

```
# === DATA DESCRIPTION FILE
=====
#
# CAUTION - Investigational device.
# Limited by Federal Law to investigational use.
#
# Dataset name: E:\\Export\\Patient4#
# CLINICAL TRYOUT           Research image export tool       V4.2
#
# === GENERAL INFORMATION
=====
#
.   Patient name                : Patient4
.   Examination name            : IRM cerebrale
.   Protocol name               : PERF CLASSIQUE SENSE
.   Examination date/time       : 2011.10.07 / 16:35:04
.   Series Type                 : Image    MRSERIES
.   Acquisition nr              : 10
.   Reconstruction nr           : 1
.   Scan Duration [sec]         : 68.4
.   Max. number of cardiac phases : 1
.   Max. number of echoes       : 1
.   Max. number of slices/locations : 15
.   Max. number of dynamics     : 60
.   Max. number of mixes        : 1
.   Patient position            : Head First Supine
.   Preparation direction       : Right-Left
.   Technique                   : FEEPI
.   Scan resolution (x, y)      : 112  112
.   Scan mode                   : MS
.   Repetition time [ms]        : 1068.651
.   FOV (ap,fh,rl) [mm]        : 224.000  60.000  184.000
.   Water Fat shift [pixels]    : 15.396
.   Angulation midslice(ap,fh,rl) [degr] : -5.994  -1.395  7.618
.   Off Centre midslice(ap,fh,rl) [mm] : -6.999  38.481  1.566
.   Flow compensation <0=no 1=yes> ? : 0
.   Presaturation <0=no 1=yes> ? : 0
.   Phase encoding velocity [cm/sec] : 0.000000  0.000000  0.000000
.   MTC <0=no 1=yes> ? : 0
.   SPIR <0=no 1=yes> ? : 1
.   EPI factor <0,1=no EPI> : 43
.   Dynamic scan <0=no 1=yes> ? : 1
.   Diffusion <0=no 1=yes> ? : 0
.   Diffusion echo time [ms] : 0.0000
.   Max. number of diffusion values : 1
.   Max. number of gradient orients : 1
.   Number of label types <0=no ASL> : 0
```


Séquence Diffusion

```
# === DATA DESCRIPTION FILE
=====
#
# CAUTION - Investigational device.
# Limited by Federal Law to investigational use.
#
# Dataset name: E:\\Export\\Patient4#
# CLINICAL TRYOUT           Research image export tool       V4.2
#
# === GENERAL INFORMATION
=====
#
.   Patient name                : Patient4
.   Examination name            : IRM cerebrale
.   Protocol name               : DWI SENSE
.   Examination date/time       : 2011.10.07 / 16:35:04
.   Series Type                 : Image    MRSERIES
.   Acquisition nr              : 3
.   Reconstruction nr           : 1
.   Scan Duration [sec]         : 28.2
.   Max. number of cardiac phases : 1
.   Max. number of echoes       : 1
.   Max. number of slices/locations : 28
.   Max. number of dynamics     : 1
.   Max. number of mixes       : 1
.   Patient position            : Head First Supine
.   Preparation direction       : Anterior-Posterior
.   Technique                   : DwiSE
.   Scan resolution (x, y)      : 112  89
.   Scan mode                   : MS
.   Repetition time [ms]        : 2353.235
.   FOV (ap,fh,rl) [mm]        : 230.000  122.800  230.000
.   Water Fat shift [pixels]    : 11.512
.   Angulation midslice(ap,fh,rl) [degr] : -6.013  -2.978  6.909
.   Off Centre midslice(ap,fh,rl) [mm] : -11.996  31.267  2.673
.   Flow compensation <0=no 1=yes> ? : 0
.   Presaturation <0=no 1=yes> ? : 0
.   Phase encoding velocity [cm/sec] : 0.000000  0.000000  0.000000
.   MTC <0=no 1=yes> ? : 0
.   SPIR <0=no 1=yes> ? : 1
.   EPI factor <0,1=no EPI> : 47
.   Dynamic scan <0=no 1=yes> ? : 0
.   Diffusion <0=no 1=yes> ? : 1
.   Diffusion echo time [ms] : 0.0000
.   Max. number of diffusion values : 2
.   Max. number of gradient orients : 4
.   Number of label types <0=no ASL> : 0
```

Séquence FLAIR

```
# === DATA DESCRIPTION FILE
=====
#
# CAUTION - Investigational device.
# Limited by Federal Law to investigational use.
#
# Dataset name: E:\\Export\\Patient4#
# CLINICAL TRYOUT          Research image export tool      V4.2
#
# === GENERAL INFORMATION
=====
#
.   Patient name           : Patient4
.   Examination name       : IRM cerebrale
.   Protocol name         : FLAIR_SENSE
.   Examination date/time  : 2011.10.07 / 16:35:04
.   Series Type           : Image    MRSERIES
.   Acquisition nr        : 4
.   Reconstruction nr     : 1
.   Scan Duration [sec]   : 176
.   Max. number of cardiac phases : 1
.   Max. number of echoes : 1
.   Max. number of slices/locations : 31
.   Max. number of dynamics : 1
.   Max. number of mixes  : 1
.   Patient position      : Head First Supine
.   Preparation direction  : Right-Left
.   Technique             : TIR
.   Scan resolution  (x, y) : 272 162
.   Scan mode             : MS
.   Repetition time [ms]   : 11000.000
.   FOV (ap,fh,rl) [mm]   : 230.000 136.000 179.265
.   Water Fat shift [pixels] : 1.620
.   Angulation midslice(ap,fh,rl) [degr] : -6.013 -2.978 6.909
.   Off Centre midslice(ap,fh,rl) [mm] : -11.996 31.267 2.673
.   Flow compensation <0=no 1=yes> ? : 1
.   Presaturation <0=no 1=yes> ? : 1
.   Phase encoding velocity [cm/sec] : 0.000000 0.000000 0.000000
.   MTC <0=no 1=yes> ? : 0
.   SPIR <0=no 1=yes> ? : 0
.   EPI factor <0,1=no EPI> : 1
.   Dynamic scan <0=no 1=yes> ? : 0
.   Diffusion <0=no 1=yes> ? : 0
.   Diffusion echo time [ms] : 0.0000
.   Max. number of diffusion values : 1
.   Max. number of gradient orients : 1
.   Number of label types <0=no ASL> : 0
```

Séquence 3DT₁

```
# === DATA DESCRIPTION FILE
=====
#
# CAUTION - Investigational device.
# Limited by Federal Law to investigational use.
#
# Dataset name: E:\\Export\\GRATTESOL^SYLVIE^^_T1_3D_SENSE_7_1
#
# CLINICAL TRYOUT           Research image export tool       V4.2
#
# === GENERAL INFORMATION
=====
#
.   Patient name                :   GRATTESOL^SYLVIE^^
.   Examination name            :   IRM Spectro + perfusion
.   Protocol name               :   T1 3D SENSE
.   Examination date/time       :   2012.05.30 / 15:52:44
.   Series Type                 :   Image    MRSERIES
.   Acquisition nr              :   7
.   Reconstruction nr           :   1
.   Scan Duration [sec]         :   247
.   Max. number of cardiac phases :   1
.   Max. number of echoes       :   1
.   Max. number of slices/locations :   145
.   Max. number of dynamics     :   1
.   Max. number of mixes       :   1
.   Patient position            :   Head First Supine
.   Preparation direction       :   Anterior-Posterior
.   Technique                   :   T1TFE
.   Scan resolution  (x, y)     :   256  256
.   Scan mode                   :   3D
.   Repetition time [ms]        :   9.898
.   FOV (ap,fh,rl) [mm]        :   256.000  256.000  145.000
.   Water Fat shift [pixels]    :   3.040
.   Angulation midslice(ap,fh,rl) [degr] :   1.166  1.198  -0.481
.   Off Centre midslice(ap,fh,rl) [mm] :   -16.285  10.319  7.025
.   Flow compensation <0=no 1=yes> ? :   0
.   Presaturation <0=no 1=yes> ? :   1
.   Phase encoding velocity [cm/sec] :   0.000000  0.000000  0.000000
.   MTC <0=no 1=yes> ? :   0
.   SPIR <0=no 1=yes> ? :   0
.   EPI factor <0,1=no EPI> :   1
.   Dynamic scan <0=no 1=yes> ? :   0
.   Diffusion <0=no 1=yes> ? :   0
.   Diffusion echo time [ms] :   0.0000
.   Max. number of diffusion values :   1
.   Max. number of gradient orients :   1
.   Number of label types <0=no ASL> :   0
```


Annexe 3

CV

Julien BOUVIER

Grenoble Institut des Neurosciences
INSERM U836

Batiment Edmond J. Safra
Chemi Fortuné Ferrini

38706 La Tronche

Tel : 06.63.02.74.63

bouvierjulien@neuf.fr

32 ans

Vit maritalement, un enfant

Adresse personnelle :
17 av Charles de Gaulle
38800 PONT DE CLAIX

FORMATION ET DIPLOMES

Doctorat BIS - Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la biologie, la médecine et l'environnement. 2009-2013
(Université Joseph Fourier (UJF), Grenoble)

Sujet : « Mesure de l'oxygénation cérébrale par IRM ». Appareil Philips 3T.

Master 2 Mathématiques, Informatique 2008-2009
Spécialité Compétence Complémentaire en Informatique.
(UJF – UFR IMAG, Grenoble)

Sujet : « Informatisation d'un système de management de la qualité »

Master 2 Ingénierie pour la Santé et le Médicament 2005-2006
Spécialité Manipulateur d'électroradiologie expert.
(UJF – UFR médecine, Grenoble)

Sujet : « Etude de la chaîne d'acquisition des images lors de l'implantation d'électrodes en neurostimulation »

Diplôme d'Etat de Manipulateur en électroradiologie. 2002-2005
(IFMEM, Grenoble).

EXPERIENCE PROFESSIONNELLE

Manipulateur en électroradiologie au CHU de Grenoble. 2005-2009
Réfèrent en IRM. Appareil General Electric 1.5T

CONNAISSANCES SPECIFIQUES

Méthodologie	IRM, traitement d'images, expérimentation animale sur primate
Pathologies	Stroke, tumeur, pathologie sténo-occlusive
Informatique	Programmation C, Java, Matlab, HTML, SQL, UML, PHP, Javascript Net Beans, Eclipse, Poseidon, StarUML Base de données SQL, Filemaker Pro Logiciel de post-traitment SPM, Image J, Voxim, JMRUI
Langues	Anglais : niveau scientifique Espagnol : notions

CONFERENCES

Oral

Bouvier J, Troprès I, Breil S, Lamalle L, Eker O, Bing F, Grand S, Le Bas JF, Krainik A. Evaluation de la double émission sur le temps d'acquisition en IRM médullo-rachidienne. 58èmes Journées Françaises de Radiologie 2010, Paris – France. J Radiol 2010;91:p1412

Bouvier J, Villien M, Grand S, Jaillard A, Detante O, Chechin D, Le Bas JF, Krainik A, Barbier EL, Troprès I. Evaluation of a multiparametric quantitative BOLD approach to map local blood oxygen saturation in stroke patients, Proc. ESMRMB 2011, Leipzig.

Bouvier J, Tahon F, Troprès I, Eker O, Chechin D, LeBas JF, Krainik A, Barbier EL. Evaluation of a new qBOLD approach to map local blood oxygen saturation in arteriovenous malformation patients, Proc. SFRMBM 2012, Marseille.

Bouvier J, Detante O, Grand S, Chechin D, LeBas JF, Troprès I, Krainik A, Barbier E. Evaluation of a multiparametric qBOLD approach in acute stroke patients. Proc ISMRM 2013, Salt Lake City. **Magna Cum Laude Merit Award**

Bouvier J, Detante O, Tahon F, Troprès I, Chechin D, LeBas JF, Barbier E, Krainik A. Etude comparative de l'oxygénation et de la vasoréactivité cérébrale chez des patients présentant une sténose artérielle sévère. SFNR 2013

Rodière M, Michoud M, Jankowski A, **Bouvier J**, Thony F, Krainik A, Le Bas JF, Ferretti G. Apport de la technologie multi émission en IRM 3T cardiaque. 58èmes Journées Françaises de Radiologie 2010, Paris – France. J Radiol 2010;91:p1353

Villien M, Chipon E, Troprès I, Cantin S, **Bouvier J**, Le Bas JF, Krainik A, Warnking JM. Validation of the per-subject characterization of bolus width using multi-phase pulsed Arterial Spin Labeling, Proc. GRAMM 2011, Rennes

Poster

Bouvier J, Troprès I, Breil S, Lamalle L, Eker O, Bing F, Grand S, Le Bas JF, Krainik A. Evaluation de la double émission sur le temps d'acquisition en IRM médullo-rachidienne. 58èmes Journées Françaises de Radiologie 2010, Paris – France. J Radiol 2010;91:p1535

Bouvier J, I. Troprès I, Villien M, Grand S, Jaillard A, Eker O, Detante O, Chechin D, Le Bas JF, Krainik A, Barbier EL. Evaluation of a new qBOLD approach to map local blood oxygen saturation in human brain, Proc. GRAMM 2011, Rennes, 287 **1^{er} Prix Poster**

Bouvier J, I. Troprès I, Villien M, Grand S, Jaillard A, Eker O, Detante O, Chechin D, Le Bas JF, Krainik A, Barbier EL. Evaluation of a new qBOLD approach to map local blood oxygen saturation in human brain, Proc. ISMRM 2011, Montreal, 2695.

Bouvier J, Villien M, Grand S, Jaillard A, Detante O, Chechin D, Le Bas JF, Krainik A, Barbier EL, Troprès I. Evaluation of a multiparametric quantitative BOLD approach to map local blood oxygen saturation in stroke patients, Proc. SFRMBM 2012, Marseille.

Bouvier J, Zaccaria A, Troprès I, Selek L, Bouzat P, Chechin D, Berger F, Krainik A, Barbier EL. Evaluation of a new qBOLD approach to map local blood oxygen saturation in non human primates, Proc. SFRMBM 2012, Marseille.

Bouvier J, Villien M, Grand S, Jaillard A, Detante O, Chechin D, Le Bas JF, Krainik A, Barbier EL, Troprès I. Evaluation of a multiparametric quantitative BOLD approach to map local blood oxygen saturation in stroke patients, Proc. ISMRM 2012, Melbourne 1030.

Bouvier J, Tahon F, Troprès I, Eker O, Chechin D, LeBas JF, Krainik A, Barbier EL. Evaluation of a new qBOLD approach to map local blood oxygen saturation in arteriovenous malformation patients, Proc. ISMRM 2012, Melbourne 1035. **Magna Cum Laude Merit Award**

Bouvier J, Zaccaria A, Troprès I, Selek L, Bouzat P, Chechin D, Berger F, Krainik A, Barbier EL. Evaluation of a new qBOLD approach to map local blood oxygen saturation in non human primates, Proc. ISMRM 2012, Melbourne 2904.

Bouvier J, Castellani S, Debacker C, Pannetier N, Troprès I, Krainik A, Barbier E. Evaluation of a multiparametric qBOLD in white matter: a simulation study. Proc ISMRM 2013, Salt Lake City.

Bouvier J, Coquery N, Grand S, Troprès I, Chechin D, François O, LeBas JF, Krainik A, Barbier E. Evaluation of a multiparametric qBOLD approach in patients with brain tumors. Proc ISMRM 2013, Salt Lake City.

Villien M, **Bouvier J**, Troprès I, van Osch MJ, Segebarth C, Le Bas JF, Krainik A, Warnking JM. Performance of capnia-derived regressors for ASL measurement of cerebral vasoreactivity to circulating gases, Proc. GRAMM 2011, Rennes.

Villien M, **Bouvier J**, Troprès I, van Osch MJ, Segebarth C, Le Bas JF, Krainik A, Warnking JM. Performance of capnia-derived regressors for ASL measurement of cerebral to circulating gases, Proc. ISMRM 2011, Montreal, 4455.

Villien M, NGyuen D. K, **Bouvier J**, Mendoza C, Grand S, Fanchon L, Barbier E. L, Troprès I, Le Bas J. F, Krainik A, Warnking J. Direct CBF comparison between MRI ASL and DSC and perfusion CT-scan in treated tumor patients.

PUBLICATIONS

Bouvier J, Troprès I, Lamalle L, Grand S, Eker O, Breil S, , Le Bas JF, Krainik A. Evaluation of dual-source parallel RF excitation technology in MRI of thoraco-lumbar spine at 3.0 T. J Neuroradiol 2013;40:94-100.

Bouvier J, Zaccaria A, Pizzagali F, Selek L, Troprès I, Chechin D, Krainik A and Barbier E. Evaluation of a new qBOLD approach to map local blood oxygen saturation in non human primates. **En cours de revision**

Bouvier J, Detante O, Grand S, Chechin D, Troprès I, Krainik A and Barbier E. Feasability of a multiparametric qBOLD (mqBOLD) approach to map tissular oxygen saturation in stroke patients. **En cours de revision**

Bouvier J, Detante O, Tahon F, Perret T, Chechin D, Tropres I, Barbier E, Krainik A. Evaluation of a multiparametric qBOLD approach and cerebrovascular reserve in patients with severe arterial stenosis: a comparison study. **En cours de revision**

Bouvier J, Coquery N, Grand S, Troprès I, Chechin D, LeBas JF, François O, Krainik A and Barbier E. Evaluation of a multiparametric qBOLD approach in patients with brain tumors. **En préparation.**

Villien M, Chipon E, Troprès I, **Bouvier J**, Cantin S, Chechin D, Le Bas J-F, Krainik, A and Warnking J. Per-subject characterization of bolus width in Pulsed Arterial Spin Labeling. Magn Reson in Med 2012

ENCADREMENT D'ETUDIANTS

Master 2

Stage de Sébastien Castellani M2 Physique-Biologie, double diplôme ESIL – Génie Biomédical

« Caractérisation de la susceptibilité magnétique pour l'imagerie de l'oxygénation ».

Master 1

Stage de Dominique LeGall M1 Ingénierie pour la santé et le médicament, spécialité méthodologie en développement clinique et pharmaceutique

« Evaluation par IRM d'une méthode de mesure de l'oxygénation cérébrale appliquée à l'accident vasculaire cérébral ».

Diplôme d'Etat

Mémoire de fin d'études de MEVEL Florian et VIODE Morgan (Institut de Formation des Manipulateurs d'Electroradiologie Médicale, CHU Grenoble).

« L'IRM et la recherche clinique ».

ENSEIGNEMENTS

Institut de Formation des manipulateurs d'électroradiologie – CHU Grenoble

- TP : UE: Physique appliqué, introduction aux techniques d'imagerie, numérisation
- TD : Traitement d'images, Informatique, IRM

INSERM

- Journées Inter-Régionales de Formation en NeuroImagerie : « Angiographie par IRM ».

REFERENCES

- Pr Alexandre Krainik, Département de neuroradiologie et d'IRM, CHU de Grenoble (AKrainik@chu-grenoble.fr)
- Dr Emmanuel Barbier, Grenoble Institut des Neurosciences, Université Joseph Fourier (emmanuel.barbier@ujf-grenoble.fr)
- Dr Irène Troprès, Grenoble Institut des Neurosciences, Université Joseph Fourier (irène.Troprès@ujf-grenoble.fr)
- Dr David Chechin, Philips Healthcare (david.chechin@philips.com)

Références Bibliographiques

Alavi JB et al., Positron emission tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis. *Cancer* 1988;62:1074-8 PMID : 3261622

An H et al., Quantitative measurements of cerebral blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1225-36 PMID : 10950383

An H et al., Quantitative measurements of cerebral metabolic rate of oxygen utilization using MRI : a volunteer study. *NMR Biomed* 2001;14:441-7 PMID : 11746936

Ashkanian M et al., Improvement of brain tissue oxygenation by inhalation of carbogen. *Neuroscience* 2008;156:932-8 PMID : 18786619

Asgari S et al., Intra-operative characterization of gliomas by near-infrared spectroscopy : possible association with prognosis. *Acta Neurochir* 2003;145:453-59 PMID : 12836069

Astrup J et al., Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-725 PMID : 6272455

Attye A et al., Normalization of cerebral vasoreactivity using BOLD MRI after intravascular stenting. *Hum Brain Mapp* 2013 PMID : 23426780

Attwell D et al., An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:1133-45 PMID : 11598490

Balabanov M et al., Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier. *J Neurosci Res* 1998;53:637-44 PMID : 9753191

Barbier EL et al., Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:496-520 PMID : 11276094

Baron JC et al., Reversal of focal “misery-perfusion syndrome” by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ¹⁵O positron emission tomography. *Stroke* 1981;12:454-9 PMID : 6976022

Baron JC et al., Use of PET methods for measurement of cerebral energy metabolism and hemodynamics in cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:723-42 PMID : 2684991

Bogousslavsky J et al., The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092 PMID : 3413804

Brevard ME et al., Changes in MRI signal intensity during hypercapnic challenge under conscious and anesthetized conditions. *Magn Reson Imaging* 2003;21:995-1001 PMID : 14684202

Brooks RA et al., Magnetic resonance imaging of stationary blood : a review. *Med Phys* 1987;14:903-13 PMID : 3696078

Bryant RG et al., Magnetic relaxation in blood and blood clots. *Magn Reson Med* 1990;13:133-44 PMID : 2319929

Buckner et al., Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 2005;25:7709-17 PMID : 16120771

Bulte DP et al., Comparison of hypercapnia-based calibration techniques for measurement of cerebral oxygen metabolism with MRI. *Magn Reson Med* 2009;61:391-8 PMID : 19165902

Cantin S et al., Impaired cerebral vasoreactivity to CO₂ in Alzheimer's disease using BOLD fMRI. *Neuroimage* 2011;58:579-87 PMID : 21745581

Cauli B et al., Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling : relays for subcortical vasoactive pathways. *J Neurosci* 2004;24:8940-9 PMID : 15483113

Chakravarti S et al., Near infrared spectroscopy (NIRS) in children. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;12:70-9 PMID : 18387980

Chang TY et al., Change in cerebral perfusion after carotid angioplasty with stenting is related to cerebral vasoreactivity: a study using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging and functional MR imaging with a breath-holding paradigm. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1330-6 PMID : 19474124

Chiarelli PA et al., A calibration method for quantitative BOLD fMRI based on hyperoxia. *Neuroimage* 2007;37:808-20 PMID : 17632016

Chien D et al., MR gradient echo imaging of intravascular blood oxygenation : T₂* determination in the presence of flow. *Magn Reson Med* 1994;32:540-5 PMID : 7997123

Christen T et al., Evaluation of a quantitative blood oxygenation level-dependent (qBOLD) approach to map local blood oxygen saturation. *NMR Biomed* 2011;24:393-403 PMID : 20960585

Christen T et al., Quantitative MR estimates of blood oxygenation based on T₂*: a numerical study of the impact of model assumptions. *Magn Reson Med* 2012;67:1458-68 PMID : 22183768

Christen T et al., Is T₂* enough to assess oxygenation ? quantitative blood oxygen level-dependent analysis in brain tumor. *Radiology* 2012;262:495-502 PMID : 22156990

Christen T et al., Imaging brain oxygenation with MRI using blood oxygenation approaches: methods, validation, and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1113-23

Chuquet J et al., High-resolution in vivo imaging of the neurovascular unit during spreading depression. *J Neurosci* 2007;27:4036-44 PMID : 17428981

Coles JP et al., Intersubject variability and reproducibility of ^{15}O PET studies. J Cereb Flow Metab 2006;26:48-57 PMID : 15988475

Conklin J et al., Mapping white matter diffusion and cerebrovascular reactivity in carotid occlusive disease. Neurology 2011;77:431-8 PMID : 21775744

Copen WA et al., MR perfusion imaging in acute ischemic stroke. Neuroimaging Clin N Am 2011;21:259-83 PMID : 21640299

Coquery N et al., Microvascular MRI and unsupervised clustering yields histology-like maps in two rat models of glioma. En cours de soumission

Craig DR et al., Intracranial internal carotid artery stenosis. Stroke 1982;13:825– 828 PMID : 7147298

D'Alecy LG et al., Sympathetic control of cerebral blood flow in dogs. Circ Res 1972;31:267-83 PMID : 5049742

Davis TL et al., Calibrated functional MRI : mapping the dynamics of oxidative metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:1834-9 PMID : 9465103

De Crespigny AJ et al., Real-time observation of transient focal ischemia and hyperemia in cat brain. Magn Reson Med 1992;27:391-7 PMID : 1461120

del Zoppo GJ et al., The neurovascular unit in the setting of stroke. J Intern Med 2010;267:156-71 PMID : 20175864

Derdeyn CP et al., Increased oxygen extraction fraction is associated with prior ischemic events in patients with carotid occlusion. Stroke 1998;29:754-8 PMID : 9550507

Derdeyn CP et al., Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction : stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. Brain 2002;125:595-607 PMID : 11872616

Devor A et al., Stimulus-induced changes in blood flow and 2-deoxyglucose uptake dissociate in ipsilateral somatosensory cortex. J Neurosci 2008;28:14347-57 PMID : 19118167

Di Chiro G et al., Issues in the in vivo measurement of glucose metabolism of human central nervous system tumors. Ann Neurol 1984;15:138-46 PMID : 6331282

Doyle WK et al., Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by ^{18}F FDG and ^{82}Rb positron emission tomography. J Comp Assist Tomog 1987;11:563-70 PMID : 3496366

Drayer B, et al. MRI of brain iron. AJR Am J Roentgenol 1986;147:103-10 PMID : 3487201

Duyn JH et al., High-field MRI of brain cortical substructure based on signal phase. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:11796-801 PMID : 17586684

Edvinsson L and Krause D. Cerebral blood flow and metabolism. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Emblem KE et al., Vessel architectural imaging identifies cancer patient responders to anti-angiogenic therapy. *Nat Med* 2013;19:1178-83

Farkas E et al., Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *2001*;64:575-611 PMID : 11311463

Fernández-Klett F et al., Pericytes in capillaries are contractile in vivo, but arterioles mediate functional hyperemia in the mouse brain, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010;51:22290-22295.

Fernández-Seara MA et al., MR susceptometry for measuring global brain oxygen extraction. *Magn Reson Med* 2006;55:967-73 PMID : 16598726

Ferrara N et al., VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:795-803 PMID : 12360282

Foltz WD et al., Coronary venous oximetry using MRI. *Magn Reson Med* 1999;42:837-48 PMID : 10542342

Frackowiak RS et al., Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography : theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980;4:727-36 PMID : 6971299

Fraley C et al., Model-based clustering, discriminant analysis, and density estimation. *J Am Stat Assoc* 2002;97:611-631

Fukuyama H et al., Altered Cerebral Energy Metabolism in Alzheimer's Disease : A PET Study. *J Nucl Med* 1994;35:1-6 PMID : 8271029

Furlan M et al., Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996;40:216-226 PMID : 8773603

Gatenby RA et al., Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 1988;14:831-8 PMID : 3360652

Gillis P et al., Proton transverse nuclear magnetic relaxation in oxidized blood : a numerical approach. *Magn Reson Med* 1995;33:93-100 PMID : 7891542

Girouard H et al., Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol* 2006;100:328-35 PMID : 16357086

Gomori JM et al., NMR relaxation times of blood : dependence on field strength, oxidation state, and cell integrity. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:684-90 PMID : 3597895

Gray LH et al., Determination of the oxyhaemoglobin dissociation curves for mouse and rat blood. *J Physiol* 1964;175:161-71 PMID : 14241160

Grubb RL et al., Regional cerebral blood volume in humans. X-ray fluorescence studies. *Arch Neurol* 1973;28:38-44 PMID : 4629381

Goode SD et al., Carotid endarterectomy improves cerebrovascular reserve capacity preferentially in patients with preoperative impairment as indicated by asymmetric BOLD response to hypercapnia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:546-51 PMID : 1974868

Grubb RL et al., The Effects of Changes in PaCO₂ Cerebral Blood Volume, Blood Flow, and Vascular Mean Transit Time. *Stroke* 1974;5:630-9 PMID : 4472361

Haacke EM et al., In vivo measurement of blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging : a direct validation of the blood oxygen level-dependent concept in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp* 1997;5:341-6 PMID : 20408238

Haacke EM et al., Magnetic resonance imaging, physical principles and sequence design. New York John Wiley Sons 1999;269-272

Haacke EM et al., Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;23:1-25 PMID : 15733784

Haller S et al., Reduced cerebrovascular reserve at CO₂ BOLD MR imaging is associated with increased risk of periinterventional ischemic lesions during carotid endarterectomy or stent placement: Preliminary results. *Radiology* 2008;249:251-258 PMID : 18796680

Hamel E et al., Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 2006;100:1059-64 PMID 16467392

Hansson E et al., Astrocytes in glutamate neurotransmission. *FASEB J* 1995;9:343-50 PMID : 7534736

Harrison RV et al., Blood capillary distribution correlates with hemodynamic-based functional imaging in cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2002;12:225-33

He X et al., Quantitative BOLD : mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction : default state. *Magn Reson Med* 2007;57:115-26 PMID : 17191227

He X et al., Biophysical mechanisms of phase contrast in gradient echo MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:13558-13563 PMID : 19628691

Henkelman G et al., Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed* 2001;2:57-64 PMID : 11320533

Heyn C et al., Quantification of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging and correlation with conventional angiography in patients with Moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:862-867. PMID : 20075092

Heiss WD et al., Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* 1983;14:294-301 PMID : 6314871

Heiss WD et al., The ischemic penumbra: correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:307-20 PMID : 21921593

Höckel M et al., Tumor hypoxia in pelvic recurrences of cervical cancer. *Int J Cancer* 1998;79:365-9 PMID : 9699528

Hoffmann SH et al., A measurement setup for direct ^{17}O MRI at 3T. *Magn Reson Med* 2011;66:1109-15 PMID : 21394777

Hoge RD et al., Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9403-8 PMID : 10430955

Hoogenraad FG et al., In vivo measurement of changes in venous blood-oxygenation with high resolution functional MRI at 0.95 tesla by measuring changes in susceptibility and velocity. *Magn Reson Med* 1998;39:97-107 PMID : 9438443

Iadecola C et al., Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:347-60 PMID : 15100718

Iadecola C et al., Rescuing troubled vessels in Alzheimer disease. *Nat Med* 2005;11:923-4 PMID : 16145570

Iadecola C et al., Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci* 2007;10:1369-76 PMID : 17965657

Ibaraki M et al., Quantification of Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism with 3-Dimensional PET and ^{15}O : Validation by Comparison with 2-Dimensional PET. *J Nucl Med* 2008;49:50-9 PMID : 18077532

Ishii K et al., Regional difference in cerebral blood flow and oxidative metabolism in human cortex. *J Nucl Med* 1996;37:1086-8 PMID : 8965174

Ito H et al., Human cerebral circulation : positron emission tomography studies. *Ann Nucl Med* 2005;19:65-74 PMID : 15909484

Inzitari, D et al., Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* 2009;339,b2477 PMID : 19581317

Jacobson HG. Positron emission tomography in oncology. *JAMA* 1988;259-2126

Jain V et al., MRI estimation of global brain oxygen consumption rate. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1598-607 PMID : 20407465

Jain RK et al., Angiogenesis in brain tumors. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:610-22 PMID : 17643088

Jezzard P et al., Comparison of EPI gradient-echo contrast changes in cat brain caused by respiratory challenges with direct simultaneous evaluation of cerebral oxygenation via a cranial window. *NMR Biomed* 1994;7:35-44 PMID : 8068524

Jiang Z et al., Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors. *Neuroimage* 2010;52:538-48 PMID : 20452442

Jones TH et al., Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981;54:773-82 PMID : 7241187

Johson NA et al., Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology* 2005;234:851-9 PMID : 15734937

Kannurpatti SS et al., Effect of anesthesia on CBF, MAP and fMRI-BOLD signal in response to apnea. *Brain Res* 2004;1011:141-7 PMID : 15157800

Kastrup A et al., Sex dependency of cerebrovascular CO₂ reactivity in normal subjects. *Stroke* 1997;28:2353-6 PMID : 9412613

Kastrup A et al., Dynamics of cerebral injury, perfusion, and blood-brain barrier changes after temporary and permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neurol Sci* 1999;166:91-9 PMID : 10475101

Kato H et al., Near-infrared spectroscopic topography as a tool to monitor motor reorganization after hemiparetic stroke : a comparison with functional MRI. *Stroke* 2002;33:2032-6 PMID : 12154258

Kaur B et al., Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis, *Neuro Oncol* 2005;7:134-53 PMID : 15831232

Kennan RP et al., Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues. *Magn Reson Med* 1994;31:9-21 PMID : 8121277

Kety SS et al., The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin invest* 1948;27:484-92 PMID : 16695569

Kitamura S et al., Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Parkinson's disease. *Brain and Nerve* 1988;40:979-85 PMID : 3264173

Kobayashi S et al., Effects of stimulation of cervical sympathetic nerves on cortical blood flow and vascular reactivity. 1971;21:297-302 PMID : 5105411

Krainik A et al., Regional impairment of cerebrovascular reactivity and BOLD signal in adults after stroke. *Stroke* 2005;36:1146-52 PMID : 15879326

Krainik A et al., Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:469-75 PMID : 23238963

Lai S et al., Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5T : preliminary results. *Magn Reson Med* 1993;30:387-92 PMID : 8412613

Lang et al., Cerebral vasomotor reactivity testing in head injury : the link between pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1053-59 PMID : 12876233

Lansberg MG et al., MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:860-67 PMID : 22954705

Lecrux C et al., The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta Physiol* 2011;203:47-59 PMID : 21272266

Lee JM et al., Magnetic resonance cerebral metabolic rate of oxygen utilization in hyperacute stroke patients. *Ann Neurol* 2003;53:227-32 PMID : 12557290

Lee J et al. Sensitivity of MRI resonance frequency to the orientation of brain tissue microstructure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:5130-35 PMID : 20202922

Lee J et al. T2* based fiber orientation mapping. *Neuroimage* 2011;57:225-34 PMID : 21549203

Lee J et al., The contribution of myelin to magnetic susceptibility-weighted contrasts in high field MRI of the brain. *NeuroImage* 2012;4:3967-3975 PMID : 22056461

Leenders KL et al., Brain energy metabolism and dopaminergic function in Huntington's disease measured in vivo using positron emission tomography. *Mov Disord* 1986;1:69-77 PMID : 2973559

Leggett RW et al., Suggested reference values for regional blood volumes in humans. *Health Phys* 1991;60:139-54 PMID : 1989937

Lemasson B et al., Evaluation of the relationship between MR estimates of blood oxygen saturation and hypoxia: effect of an antiangiogenic treatment on a gliosarcoma model. *Radiology* 2012;3:743-52 PMID : 22996750

Li W et al., Molecular underpinnings of magnetic susceptibility anisotropy in the brain white matter. *Neuroimage* 2012;59:2088-97 PMID : 22036681

Lin W et al., Quantitative magnetic resonance imaging in experimental hypercapnia : improvement in the relation between changes in brain R2 and the oxygen saturation of venous blood after correction for changes in cerebral blood volume. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:853-62 PMID : 10458592

Linnik et al., Noninvasive tumor hypoxia measurement using magnetic resonance imaging in murine U87 glioma xenografts and in patients with glioblastoma. *Magn Reson Med* 2013;24 PMID 23798369

Louis DN et al., The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109 PMID : 17618441

Lu H et al, Novel approach to the measurement of absolute cerebral blood volume using vascular-space-occupancy magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;54:1403-11 PMID : 16254955

Lu H et al., Quantitative evaluation of oxygenation in venous vessels using T₂ Relaxation Under Spin Tagging MRI. *Magn Reson Med* 2008;60:357-63 PMID : 18666116

Lucignani G et al., PET-based neuropharmacology : state of the art. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989;4:271-87 PMID : 2701655

Manohar S et al., Initial results of in vivo non-invasive cancer imaging in the human breast using near-infrared photoacoustics. *Opt Express* 2007;15:12277-85 PMID : 19547596

Marzewski DJ et al., Intracranial internal carotid artery stenosis: longterm prognosis. *Stroke* 1982;13:821– 824 PMID : 7147297

Mazighi M et al., Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the Gesica study. *Neurology* 2006;66:1187-1191 PMID : 16636236

Mazighi M et al. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 2008;39:1142-1147 PMID : 18309170

Mellon EA et al., Estimation of the regional cerebral metabolic rate of oxygen consumption with proton detected ¹⁷O MRI during precision ¹⁷O₂ inhalation in swine. *J Neurosci Methods* 2009;179:29-39 PMID : 19428508

Metea M et al., Glial cells dilate and constrict blood vessels : a mechanism of neurovascular coupling. *J Neurosci* 2006;26:2862-70 PMID : 16540563

Meyer ME et al., NMR relaxation rates and blood oxygenation level. *Magn Reson Med* 1995;34:234-41 PMID : 7476083

Mintun MA et al., Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1984;25:177-87 PMID : 6610032

Muller RN et al., Transverse relaxivity of particulate MRI contrast media : from theories to experiments. *Magn Reson Med* 1991;22:178-82 PMID : 1812343

Muragaki Y et al., Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? *Minim Invasive Neurosurg* 2008 51:275–279. PMID : 18855292

Naganawa S et al., Regional differences of fMR signal changes induced by hyperventilation: comparison between SE-EPI and GE-EPI at 3T. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:23-30 PMID : 11793453

Nakane H et al., Cerebral blood flow and metabolism in patients with silent brain infarction : occult misery perfusion in the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:317-21 PMID : 9728942

Ogawa S et al., Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9868-72 PMID : 2124706

Nemoto EM et al., Stages and thresholds of hemodynamic failure. *Stroke* 2003;34:2-3

Ogawa S et al., The sensitivity of magnetic resonance image signals of a rat brain to changes in the cerebral venous blood oxygenation. *Magn Reson Med* 1993;29:205-10 PMID : 8429784

Ono Y et al., T₂*-weighted magnetic resonance imaging of cerebrovascular reactivity in rat reversible focal cerebral ischemia. *Brain Res* 1997;744:207-15 PMID : 9027380

Orihashi K et al., Near-infrared spectroscopy for monitoring cerebral ischemia during selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:907-11 PMID : 15519181

Patronas NJ et al., Work in progress : ¹⁸F fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology* 1982;144:885-9

Paulson O et al., Cerebral autoregulation, *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-92 PMID : 2201348

Pellerin L, Magistretti PJ. Food for thought: challenging the dogmas. *J Cereb Blood Flow metab* 2003;23:1282-6 PMID : 14600434

Pellerin L, Magistretti PJ. Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons. *Neuroscientist* 2004;10:53-62 PMID : 14987448

Perlmutter JS et al., Regional asymmetries of cerebral blood flow, blood volume, and oxygen utilization and extraction in normal subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:64-7 PMID : 3492507

Pollard V et al., Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo. *Anesth Analg* 1996;82:269-77 PMID : 8561326

Posse S et al., Regional dynamic signal changes during controlled hyperventilation assessed with blood oxygen leveldependent functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1763-70 PMID : 9367329

Powers WJ et al., Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:600-8 PMID : 3877067

Powers WJ et al., The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann Intern Med* 1987;106:27-34 PMID : 3491558

Powers WJ. Stroke : misery perfusion in cerebrovascular disease, is it important ? *Nat Rev Neurol*. 2012;9:479-80 PMID : 22825707

Prielmeier F et al., Cerebral blood oxygenation in rat brain during hypoxic hypoxia. Quantitative MRI of effective transverse relaxation rates. *Magn Reson Med* 1994;31:678-81 PMID : 8057821

Rice GC et al., Transient hypoxia enhances the frequency of dihydrofolate reductase gene amplification in Chinese hamster ovary cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5978-82 PMID : 3461470

Riecker A et al., Relation between regional functional MRI activation and vascular reactivity to carbon dioxide during normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:565-73 PMID : 12771571

Rogers RL et al., Age related reductions in cerebral vasomotor reactivity and the law of initial value: a 4-year prospective longitudinal study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:79-85 PMID : 3919037

Ronen I et al., Imaging of H₂¹⁷O distribution in the brain of a live rat by using proton-detected ¹⁷O MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:12934-9 PMID : 9789018

Rossini PM et al. , Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain* 2004;127:99-110 PMID : 14570819

Rostrup E et al., Signal changes in gradient echo images of human brain induced by hypo- and hyperoxia. *NMR Biomed* 1995;8:41-7 PMID : 7547184

Rostrup E et al., The relationship between cerebral blood flow and volume in humans. *Neuroimage* 2005;24:1-11 PMID : 15588591

Sacco RL et al., Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. *Stroke* 1995;26:14-20 PMID : 7839388

Sakai F et al., Regional cerebral blood volume and hematocrit measured in normal human volunteers by single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:207-13 PMID : 3921557

Sakashita Y et al., Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity in response to acetazolamide in patients with transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:605-10 PMID : 9408101

Sanna K et al., Hypoxia-induced resistance to doxorubicin and methotrexate in human melanoma cell lines in vitro. *Int J Cancer* 1994;58:258-62 PMID : 8026888

Santens P et al., Cerebral oxygen metabolism in patients with progressive supranuclear palsy : a positron emission tomography study. *Eur Neurol* 1997;37:18-22 PMID : 9018027

Sati P, et al. In vivo quantification of T_2^* anisotropy in white matter fibers in marmoset monkeys. *Neuroimage* 2012;59:979-85 PMID : 21906687

Semenza GL et al., A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992;12:5447-54 PMID : 1448077

Shchors K et al., Tumor angiogenesis : cause or consequence of cancer ? *Cancer Res* 2007;67:7059-61 PMID : 17671171

Silvennoinen MJ et al., Comparison of the dependence of blood R_2 and R_2^* on oxygen saturation at 1.5 and 4.7 Tesla. *Magn Reson Med* 2003;49:47-60 PMID : 12509819

Stables LA et al., Asymmetric spin-echo imaging of magnetically inhomogeneous systems : theory, experiment, and numerical studies. *Magn Reson Med* 1998;40:432-42 PMID : 9727947

Stefanovic B et al., Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage* 2004;22:771-8 PMID : 15193606

Sundfor K et al., Tumour hypoxia and vascular density as predictors of metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer* 1998;78:822-7 PMID : 9743308

Takano T et al., Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006;9:260-7 PMID : 16388306

Thomason ME et al., Calibration of BOLD fMRI using breath holding reduces group variance during a cognitive task. *Hum Brain Mapp* 2007;28:59-68 PMID : 16671081

Tanaka M et al., Cerebral perfusion and oxygen metabolism in Parkinson's disease : positron emission tomographic study using oxygen-15-labeled CO_2 and O_2 . *Nihon Rinsho* 1997;55:218-21 PMID : 9014453

Ter-Pogossian MM et al., Radioactive oxygen 15 in the study of cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism. *Semin Nucl Med* 1985;15:377-94 PMID : 3904006

Thulborn KR et al., Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* 1982;714:265-70 PMID : 6275909

Touzani O et al., Progressive impairment of brain oxidative metabolism reversed by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in anaesthetized baboons. *Brain Res* 1997;767:17-25 PMID : 9365011

Troprès I et al., Vessel size imaging. *Magn Reson Med* 2001;45:397-408 PMID : 11241696

Troprès I et al., In vivo assessment of tumoral angiogenesis. *Magn Reson Med* 2004;51:533-41 PMID : 15004795

Turner R et al., Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 1991;22:159-66 PMID : 1798390

Valable S et al., Assessment of blood volume, vessel size, and the expression of angiogenic factors in two rat glioma models : a longitudinal in vivo and ex vivo study. *NMR Biomed* 2008;21:1043-56 PMID : 18615861

van Osch MJ et al., Quantitative cerebral perfusion MRI and CO₂ reactivity measurements in patients with symptomatic internal carotid artery occlusion. *Neuroimage* 2002;17:469-78 PMID : 12482099

van Zijl PC et al., Quantitative assessment of blood flow, blood volume and blood oxygenation effects in functional magnetic resonance imaging. *Nat Med* 1998;4:159-67 PMID: 9461188

Vesely A et al., MRI mapping of cerebrovascular reactivity using square wave changes in end-tidal PCO₂. *Magn Reson Med* 2001;45:1011-3 PMID : 11378878

Xu F et al., Noninvasive quantification of whole-brain cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) by MRI. *Magn Reson Med* 2009;62:141-8 PMID : 19353674

Wang X et al., Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain. *Nat Biotechnol* 2003;21:803-6 PMID : 12808463

Wansapura JP et al., NMR relaxation times in the human brain at 3.0 T. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:531-8 PMID : 10232510

Wechsler LR et al., The prognosis of carotid siphon stenosis. *Stroke* 1986;17:714-718 PMID : 3738955

Weil A et al., A rapid method for staining myelin sheaths. *Arch Neurol Psychiatry* 1928;20:392-393

Whittall KP et al., In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med* 1997;37:34-43 PMID : 8978630

Willmer P et al., *Environmental physiology of animals*. Second Edition. Blackwell 2004

Wilson RE et al., Drug resistance in Chinese hamster ovary cells during recovery from severe hypoxia. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1235-40 PMID : 2474076

Wise RG et al., Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *Neuroimage* 2004;21:1652-64 PMID : 15050588

Wright GA et al., Estimating oxygen saturation of blood in vivo with MR imaging at 1.5 T. *J Magn Reson Imaging* 1991;1:275-83 PMID : 1802140

Yablonskiy DA et al., Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues : the static dephasing regime. Magn Reson Med 1994;32:749-63 PMID : 7869897

Yablonskiy DA et al., Quantitation of intrinsic magnetic susceptibility related effects in a tissue matrix. Phantom study. Magn Reson Med 1998;39:417-428 PMID : 9498598

Yablonskiy DA et al., Measurement of Cerebral Metabolic Rate of Oxygen (CMRO₂) using qBOLD Technique in Resting State, Proc. ISMRM 2011, 4354.

Yablonskiy DA et al., Blood oxygenation level-dependent (BOLD)-based techniques for the quantification of brain hemodynamic and metabolic properties – theoretical models and experimental approaches. NMR Biomed 2013;26:963-86 PMID : 22927123

Yamauchi H et al., Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:18-25 PMID : 8676151

Zaca D et al., Cerebrovascular reactivity mapping for brain tumor presurgical planning. World J Clin Oncol 2011;2:289-98 PMID : 21773079

Zhang HF et al., Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive in vivo imaging. Nat Biotechnol 2006;24:848-51 PMID : 16823374

Zhao JM et al., Oxygenation and hematocrit dependence of transverse relaxation rates of blood at 3T. Magn Reson Med 2007;58:592-7 PMID : 17763354

Zhong K et al., The molecular basis for gray and white matter contrast in phase imaging. Neuroimage 2008;40:1561-6 PMID : 18353683

Zhu XH et al., In vivo ¹⁷O NMR approaches for brain study at high field. NMR Biomed 2005;18:83-103 PMID : 15770611

Zlokovic BV et al., Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. 2005;28:202-8 PMID : 15808355